

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΤΟΜΕΑΣ: ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**



**ΦΟΙΤΗΤΕΣ : ΓΚΟΥΔΙΝΟΥΔΗ ΓΕΩΡΓΙΑ & ΤΣΟΠΕΗΣ ΜΙΧΑΗΛ**

**A.M. : 16026 , 16079**

Επιβλέπουσα καθηγήτρια

**ΜΠΑΛΑΦΟΥΤΑ ΜΥΡΣΙΝΗ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑ.Δ.Α**

**Αθήνα, 2021**

**UNIVERSITY OF WEST ATTICA  
FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES  
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES  
DIVISION: RADIOLOGY AND RADIOTHERAPY**

**DISSERTATION**

**MODERN RADIOTHERAPY METHODS FOR LUNG CANCER**



**STUDENTS: GKOUNDINOUDI GEORGIA, TSOPEIS MICHAEL**

**C.N. : 16026 , 16079**

Supervisor

**MPALAFOUTA MYRSINI**

**PROFESSOR OF UNI.W.A**

**Athens, 2021**



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ**  
**ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Σύγχρονες Τεχνικές Ακτινοθεραπείας στον Καρκίνο του Πνεύμονα**

**Μέλη Εξεταστικής Επιτροπής συμπεριλαμβανομένου και του Εισηγητή**

Η πτυχιακή/διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

<b>A/α</b>	<b>ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ</b>	<b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Γκουδινούδη Γεωργία του Στυλιανού , με αριθμό μητρώου 16026 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα  
Γεωργία Γκουδινούδη



## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Τσοπέης Μιχάλης του Νικολάου , με αριθμό μητρώου 16079, φοιτητής του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών,  
Τσοπέης Μιχάλης







# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
SUMMARY.....	1
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	1
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ.....	1
1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	1
1.1.1 ΕΝΤΟΠΙΣΗ.....	1
1.1.2 ΕΠΕΝΔΥΣΗ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΚΟΙΛΟΤΗΤΩΝ.....	1
1.1.3 ΚΥΡΙΩΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ.....	1
1.1.4 ΤΡΑΧΕΙΑ.....	2
1.1.4 ΤΡΑΧΕΙΟΒΡΟΓΧΙΚΟ ΔΕΝΔΡΟ.....	2
1.2 ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	3
1.2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ.....	3
1.2.2 ΚΑΛΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	4
1.2.3 ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	4
1.2.4 ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ.....	4
1.2.5 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΤΥΠΟΙ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	6
1.2.6 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΚ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ.....	7
1.2.7 ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	8
1.2.8 ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ.....	8
1.2.9 ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ.....	8
1.2.10 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ.....	9
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	9
2.1 ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	9
2.1.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΞΑΙΡΕΣΗ.....	9
2.1.2 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	11
2.1.3 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	14
2.1.4 ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Η ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	16
3.1 ΦΥΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	16
3.1.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ.....	16
3.1.2 ΙΟΝΙΖΟΥΣΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΙΟΝΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ.....	17
3.1.3 ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ.....	17
3.1.4 ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΗΝ ΥΛΗ.....	18
3.1.5 ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ.....	19
3.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟ.....	20
3.2.1 Η ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΩΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	20
3.2.2 ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	20
3.2.3 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	21
3.2.4 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	21
3.2.5 ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	22
3.3 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΝΟΣ ΠΛΑΝΟΥ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	23
3.3.1 ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ.....	23



3.3.2 ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΣΗΣ.....	24
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΝΟΣ ΠΛΑΝΟΥ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	27
4.1.ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΥ ΠΛΑΝΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	27
4.2.ΕΞΟΜΟΙΩΣΗ.....	28
4.2.1.ΚΛΑΣΣΙΚΟΙ ΕΞΟΜΟΙΩΤΕΣ.....	28
4.2.2.CT ΕΞΟΜΟΙΩΣΗ.....	29
4.2.3.ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ.....	31
4.2.4.Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ CT ΕΞΟΜΟΙΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ.....	32
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ.....	35
5.1.ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ.....	35
5.1.1.ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΚΑΙ ΤΕΤΡΑΔΙΑΣΤΑΤΗ ΣΥΜΜΟΡΦΟΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ – 3D/4D CRT.....	35
5.1.2. ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΑΚΤΙΝΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ.....	41
5.1.3. ΑΚΤΙΝΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ.....	42
5.1.4. ΤΕΧΝΙΚΗ VMAT - ΟΓΚΟΜΕΤΡΙΚΑ ΔΙΑΜΟΡΦΟΥΜΕΝΗ ΤΟΞΟΕΙΔΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	43
5.1.5.ΤΕΧΝΙΚΗ IMRT - ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΜΟΡΦΟΥΜΕΝΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ.....	47
5.1.6. IMRT – RAPIDARC.....	51
5.2. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΑΚΤΙΝΕΣ $\gamma$ – GAMMA KNIFE.....	53
5.3. CYBER-KNIFE.....	53
5.4. ΠΡΩΤΟΝΙΑΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....	56
5.4.1.ΤΕΧΝΙΚΗ IMPT - ΔΙΑΜΟΡΦΟΥΜΕΝΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΠΡΩΤΟΝΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΤΟ ΟΡΓΑΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	59
6.1 ΟΙ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	59
6.1.1. ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	59
6.1.2. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.....	61
6.1.3. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ.....	62
6.2. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΚΑΘΕΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	63
6.2.1. SABR ΕΝΑΝΤΙ 3D-CRT ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....	63
6.2.2. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ VMAT ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ.....	66
6.2.3 VMAT Ή IMRT;.....	67
6.2.4 CyberKnife.....	69
6.3. ΠΡΩΤΟΝΙΑΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ.....	71
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	74
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	76
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία “Σύγχρονες Τεχνικές Ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του πνεύμονα” πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της πτυχιακής εργασίας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής το έτος 2021.

Για την πραγμάτωση της εργασίας αυτής, σημαντικό ρόλο έπαιξαν μία σειρά αλληλεπιδράσεων από σημαντικά άτομα του τμήματός μας και γενικότερα του συγκεκριμένου τομέα. Αξίζει λοιπόν, να αφιερώσουμε κάποιες σελίδες για να τιμήσουμε τα άτομα αυτά.

Σε αυτό το σημείο θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε από καρδιάς την υπεύθυνη καθηγήτρια της πτυχιακής μας εργασίας, κα Μπαλαφούτα Μυρσίνη, η οποία έπειτα από αρκετές συζητήσεις και συμβουλές μας κατήφθυνε προς τη σωστή και ορθή διεκπεραίωση της εργασίας. Μάλιστα, αξίζει να αναφέρουμε ότι η κα Μπαλαφούτα Μυρσίνη ήταν και η υπεύθυνη καθηγήτρια μας στα μαθήματα Ογκολογίας και Ακτινοθεραπείας που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της ολοκλήρωσης των φοιτητικών μας σπουδών. Θα θέλαμε, λοιπόν, να την ευχαριστήσουμε για την πληθώρα πληροφοριών και γνώσεων που μας μεταλαμπάδευσε στα χρόνια αυτά.

Στη συνέχεια, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε όλους τους καθηγητές του τμήματος Ακτινολογίας και Ακτινοθεραπείας για όλα τα χρόνια γνώσεων που μας προσέφεραν και να τους μεταφέρουμε μέσα από αυτές τις ευχαριστίες την εκτίμησή και το σεβασμό μας.

Τέλος, θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε τους ανθρώπους που στα φοιτητικά μας χρόνια ήταν πάντα δίπλα μας : τους γονείς μας, συγγενείς, φίλους και συμφοιτητές.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα μελέτη που διεξήχθη μέσα στα πλαίσια πτυχιακής εργασίας με θέμα “Οι σύγχρονες τεχνικές Ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του πνεύμονα”, περιλαμβάνει την κατάγραφή των σύγχρονων μεθόδων ακτινοθεραπείας στο ανατομικό σημείο των πνευμόνων, που αποτελούν μέσα για την ασφαλή θεραπεία των ασθενών. Στην εργασία αυτή παρατίθεται η σταδιακή εξέλιξη των μεθόδων ακτινοθεραπείας, η οποία ήταν αναγκαία για την προστασία των υγιών ιστών του ασθενούς πέριξ και γύρω του όγκου που τίθεται προς θεραπεία.

Μέσα στην επιστημονική αυτή εργασία, παρουσιάζεται, αρχικά, η φυσιολογία και η ανατομία του πνεύμονα προκειμένου να απεριθμιστούν στη συνέχεια οι μορφές πνευμονικού καρκίνου. Εν συνεχεία, γίνεται αναφορά στους τρόπους αντιμετώπισης του καρκίνου του πνεύμονα με τη χειρουργική επέμβαση, τη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και την πυρηνική ιατρική. Βασικό ρόλο σε θέμα αποστείρωσης της ήδη χειρουργημένης καρκινικής περιοχής, σε πρώιμα στάδια αλλά και σε τελευταία στάδια του καρκίνου του πνεύμονα αποτελεί, το βασικό αντικείμενο της εργασίας, η Ακτινοθεραπεία .

Στο ειδικό περιεχόμενο του κειμένου, πραγματοποιείται αναλυτική περιγραφή του κεντρικού θέματος, των σύγχρονων πλέον μεθόδων που έχουν δώσει λύσεις τόσο στην ακτινοπροστασία των ευαίσθητων ιστών του ασθενούς, όσο στον τρόπο κερματισμού της ακτινοβολήσης. Αναγράφονται οι τέχνικες 3D - 4D CRT, VMAT, IMRT, η Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία καθώς και οι πιο εξελιγμένες, πρωτονιακές τεχνικές IMPT. Οι τεχνικές αυτές, όπως προβάλλεται, πραγματοποιούνται βάσει ενός, εξατομικευμένου για κάθε ασθενή , πλάνο θεραπείας για την πραγμάτωση των ορθών και επαναλήψιμων θεραπευτικών συνεδριών.

## **SUMMARY**

The following study, conducted as part of the thesis, titled “Modern Methods and Techniques of radiotherapy for lung cancer”, contains a list of the modern methods of radiotherapy, at the organ of the lung, which are considered as an important part of a patient's safe and effective treatment. In this thesis, the gradual improvements of the forementioned radiotherapy methods will be covered, as well as its importance for the protection of the patient's normal tissue, surrounding the tumour under treatment.

In this scientific study, there will be a thorough discription about the anatomy of the lung, in order for all the possible types of lung malignancies, to be later accounted. Furthermore, there will be an account of all the possible treatments available in the case of lung cancer, ranging from surgical removal and chemotherapy, to radiotherapy and nuclear medicine. The main theme of the current study, radiotherapy, plays a pivotal role for the sanitization of the treatment area in early stage cases, as well as the later stages of the disease.

In the part covering the specific subject of the study, there will be an in depth description of the most recent methods of radiotherapy, providing solutions in issues of radiation protection of the patient's healthy tissue, as well as the methods of fragmentation of the dose of radiation. All modern methods like 3D-4D CRT, VMAT, IMRT, SABR/SRS, as well as proton therapies (IMPT), will be accounted. These methods, as described, are all executed under the description and direction of a personalised, therapy plan, in order for the treatment to be as effecive and repeatable as possible.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Βασικό αντικείμενο της παρακείμενης διπλωματικής εργασίας είναι, όπως μαρτυρά ο τίτλος της, οι “Σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας στον καρκίνο του πνεύμονα”. Συγκεκριμένα πραγματοποιείται αναλυτική παρουσίαση, τόσο βάσει επιστημονικών δεδομένων όσο και βάσει επιστημονικών ερευνών και άρθρων, των σύγχρονων αυτών πρακτικών που αφορούν το ανατομικό σημείο του πνεύμονα.

Ως όρο Ακτινοθεραπεία εννοείται η χρήση διαφόρων μορφών ακτινοβολίας με σκοπό την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Όπως αναγράφεται και στο παρόν κείμενο, η ακτινοθεραπεία ξεκίνησε χρησιμοποιώντας απλές τεχνικές, οι οποίες μπορεί να είχαν επιπτώσεις στους υγιείς ιστούς του ανθρώπου. Με την πάροδο των χρόνων, καθώς και με την ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας, το αντικείμενο της Ακτινοθεραπείας απέκτησε άλλη υπόσταση μέσω της δημιουργίας των σύγχρονων αυτών τεχνικών ακτινοθεραπείας, που έχουν ως στόχο τη μείωση της ακτινοβόλησης των υγιών ιστών με ταυτόχρονη αύξηση της ακτινοβόλησης του όγκου - στόχου .

Καθώς η παρακάτω εργασία ειδικεύεται στην σύγχρονη ακτινοθεραπευτική τεχνική που αφορά το ανατομικό σημείο του πνεύμονα, παρουσιάζονται δεδομένα από επιστημονικά άρθρα και κείμενα στα οποία αποδεικνύεται το γεγονός ότι η βελτίωση των τεχνικών αυτών συνέβαλλε στην όλο και μεγαλύτερη προστασία των γειτονικών υγιών ιστών που βρίσκονται πέριξ του όγκου – βλάβη.

## ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η ανακάλυψη της ιοντίζουσας ακτινοβολίας το 1895 από τον Roentgen, αποτέλεσε έτος τομής για τη μόνιμη είσοδό της στον κλινικό τομέα. Με το πέρασμα των δεκαετιών η ακτινοθεραπεία ηλεκτρονίων και βαρέων σωματιδίων, υιοθετήθηκε ως μια εκ των σημαντικότερων μεθόδων θεραπείας στην ογκολογία. Η ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας οδήγησε στη ταχύτατη βελτίωση της ακτινοθεραπείας, με αποτέλεσμα η συμβατική ακτινοθεραπεία του 1920 να αποτελεί πλέον μόνο τα θεμέλια μιας σπουδαίας θεραπευτικής προσέγγισης .

Επεξηγηματικά, κατά τις δεκαετίες το 1920 και 1930, η αντιμετώπιση των καρκινικών κυττάρων μέσω της ακτινοθεραπείας γίνεται αποκλειστικά με τη χρήση Ραδίου. Ωστόσο, προβλήματα ακτινοπροστασίας τα οποία έθεταν σε κίνδυνο τόσο τους ασθενείς όσο και το νοσοκομειακό προσωπικό, από τη χρήση του εν λόγω στοιχείου, έφεραν την ανάγκη για εκμετάλλευση άλλων πόρων. Η χρήση προϊόντων πυρηνικών αντιδραστήρων, κατέστησε δυνατή την κλινική χρήση ραδιονουκλιδίων, όπως λόγου χάριν τα  $^{131}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{192}\text{Ir}$  κ.α, παραγκωνίζοντας κατά αυτό τον τρόπο τη χρήση του Ραδίου .

Από τη δεκαετία του 1970 έως και σήμερα, η ακτινοθεραπευτική πράξη γίνεται ως επί το πλείστον, με τη χρήση εξειδικευμένων μηχανημάτων, των γραμμικών επιταγχνυτών, με τρόπο και μέθοδο προσαρμοσμένο στο εκάστοτε περιστατικό. Η επιλογή του μηχανήματος, γίνεται πάντοτε ανάλογα με την τεχνική ακτινοθεραπείας που θα ακολουθηθεί για την ακτινοθεραπευτική πράξη. Η ανάγκη του ιατρικού προσωπικού τόσο για την όλο και πιο ακριβέστερη καρκινική κατάστροφη με την πάντοτε ταυτόχρονη προστασία των υγιών ιστών, όσο για και για την μείωση της ταλαιπωρίας των ασθενών, οδήγησε στην μελέτη όλο και περισσότερων τέτοιων μεθόδων ακτινοθεραπείας, φτάνοντας ακόμα και στο άλμα της απεικόνισης της καρκινικής περιοχής σε πραγματικό χρόνο για μεγαλύτερη ασφάλεια των υγιών ιστών.

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ

#### 1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

##### 1.1.1 ΕΝΤΟΠΙΣΗ

Οι πνεύμονες εντοπίζονται εντός του θωρακικού κλωβού, όπου συστεγάζονται με τη καρδιά με τα μεγάλα αγγεία της (αορτή, ανω κοίλη φλέβα, κάτω κοίλη φλέβα), το μεγαλύτερο μέρος του οισοφάγου καθώς και τη τραχεία.

##### 1.1.2 ΕΠΕΝΔΥΣΗ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΩΝ ΚΟΙΛΟΤΗΤΩΝ

Οι πνευμονικές κοιλότητες επενδύονται από υπεζωκοτικό υμένα (υπεζωκότας). Οι υπεζωκότες αποτελούν την εξέλιξη των περικαρδιοπεριτοναϊκών σωλήνων, δομών εντός των οποίων, κατά την εμβρυϊκή ηλικία, εγκολπώνονται οι πνεύμονες. Ο υπεζωκοτικός αυτός υμένας, αποτελείται από δυο μοίρες: τον *περισπλάγγνιο* ή *σπλαγχνικό* υπεζωκότα, ο οποίος πρόσκειται του κάθε πνεύμονος και καλύπτει κάθε του επιφάνεια, και τον *τοιχωματικό* υπεζωκότα ο οποίος αποτελεί το εξωτερικό τοίχωμα του υπεζωκοτικού υμένα και επενδύει τις υπεζωκοτικές κοιλότητες. Οι δυο μοίρες, είναι συνεχείς, χωρίς εμφανή ενδιάμεσο χώρο, μόνο στη ρίζα του εκάστοτε πνεύμονα. Όσον αφορά την υπόλοιπη έκτασή τους, μεταξύ των δύο μοιρών του υπεζωκότα, υπάρχει λεπτή στοιβάδα υγρού μέσα στον ενδιάμεσο των πετάλων χώρο, γνωστό ως υπεζωκοτική κοιλότητα. Το υγρό αυτό, γνωστό ως *ορώδες πλευριτικό* ή *υπεζωκοτικό υγρό*, εφυγραίνει τις υπεζωκοτικές κοιλότητες και επιτρέπει στα δυο πέταλα, να ολισθαίνουν ομαλά μεταξύ τους, κατά την αναπνευστική κίνηση.

##### 1.1.3 ΚΥΡΙΩΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ

Οι πνεύμονες αποτελούν το ζωτικό όργανο της αναπνοής. Κύρια λειτουργία τους αποτελεί η οξυγόνωση του αίματος μέσω του εισπνεόμενου αέρα. Χαρακτηρίζονται ως σπογγώδεις και μαλακοί και καταλαμβάνουν πλήρως τις υπεζωκοτικές κοιλότητες. Οι κύριες δομές που εντοπίζονται σε κάθε πνεύμονα είναι οι εξής: μια *κορυφή* η οποία εντοπίζεται στο αμβλύ άνω πνευμονικό άκρο και ανέρχεται στο ύψος της 1<sup>ης</sup> πλευράς, στη ρίζα του τραχήλου, μια *βάση* που αποτελεί την κάτω κοίλη βάση του οργάνου, η οποία επικάθεται και προσαρμόζεται πάνω στον ομόπλευρο διαφραγματικό θόλο, τρεις *επιφάνειες* την πλευρική, η οποία είναι μεγάλη, λεία και κοίλη και σχετίζεται με τον πλευρικό υπεζωκότα, τη μεσοθωρακική, η οποία σχετίζεται με το μέσο μεσοθωράκιο και εκεί εντοπίζονται οι πύλες των πνευμόνων και τη διαφραγματική, η οποία σχηματίζει τη

βάση του πνεύμονα. Επίσης παρατηρούνται τρία *χείλη*, το πρόσθιο, που εντοπίζεται στο σημείο συνάντησης μεσοθωρακικής και πλευρικής επιφάνειας και υπερκαλύπτει τη καρδιά, το κάτω, στη συμβολή των τριών πνευμονικών επιφανειών και το οπίσθιο, στο πίσω σημείο συνάντησης μεσοθωρακικής και πλευρικής επιφάνειας, παραπλεύρως της θωρακικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης. Αναλόγως του πνεύμονος,

παρατηρείται διαφορά στον αριθμό των σχισμών που παρουσιάζονται, καθώς και στον αριθμό των λοβών στους οποίους οι σχισμές υποδιαιρούν τον εκάστοτε πνεύμονα. Ο *δεξιός πνεύμονας* είναι μεγαλύτερος σε χωρητικότητα, αλλά ελαφρώς κοντύτερος, μιας και ο δεξιός διαφραγματικός θόλος είναι ψηλότερος λόγω του ήπατος και παρουσιάζει δύο *σχισμές*, μια δεξιά λοξή και μια οριζόντια. Οι σχισμές αυτές χωρίζουν τον δεξιό πνεύμονα σε τρεις *λοβούς*, τους άνω, μέσο και κάτω. Ο *αριστερός πνεύμονας* είναι μικρότερος και ελαφρύτερος του δεξιού, αν και ελαφρώς ψηλότερος, μιας και μοιράζεται τον χώρο του στο μεσοθωράκιο με τον καρδιακό μυ. Αντίθετα με τον δεξιό, ο αριστερός πνεύμονας παρουσιάζει μια μονήρη αριστερή λοξή σχισμή, η οποία κατ' επέκταση τον χωρίζει σε δύο λοβούς, τον άνω και τον κάτω. Στο σημείο πρόσφυσης του κάθε πνεύμονα με το μεσοθωράκιο, εντοπίζονται οι πνευμονικές ρίζες. Οι *ρίζες* αποτελούνται από διάφορες δομές οι οποίες εισέρχονται ή εξέρχονται των πνευμονικών κοιλοτήτων, από μια σφηνοειδούς σχήματος περιοχή, που εντοπίζεται στη μεσοθωρακική επιφάνεια του κάθε πνεύμονα, τη πνευμονική πύλη. Οι δομές που αποτελούν τις ρίζες των πνευμόνων είναι η πνευμονική αρτηρία, οι άνω και κάτω πνευμονικές φλέβες και ο κύριος βρόγχος.

#### **1.1.4 ΤΡΑΧΕΙΑ**

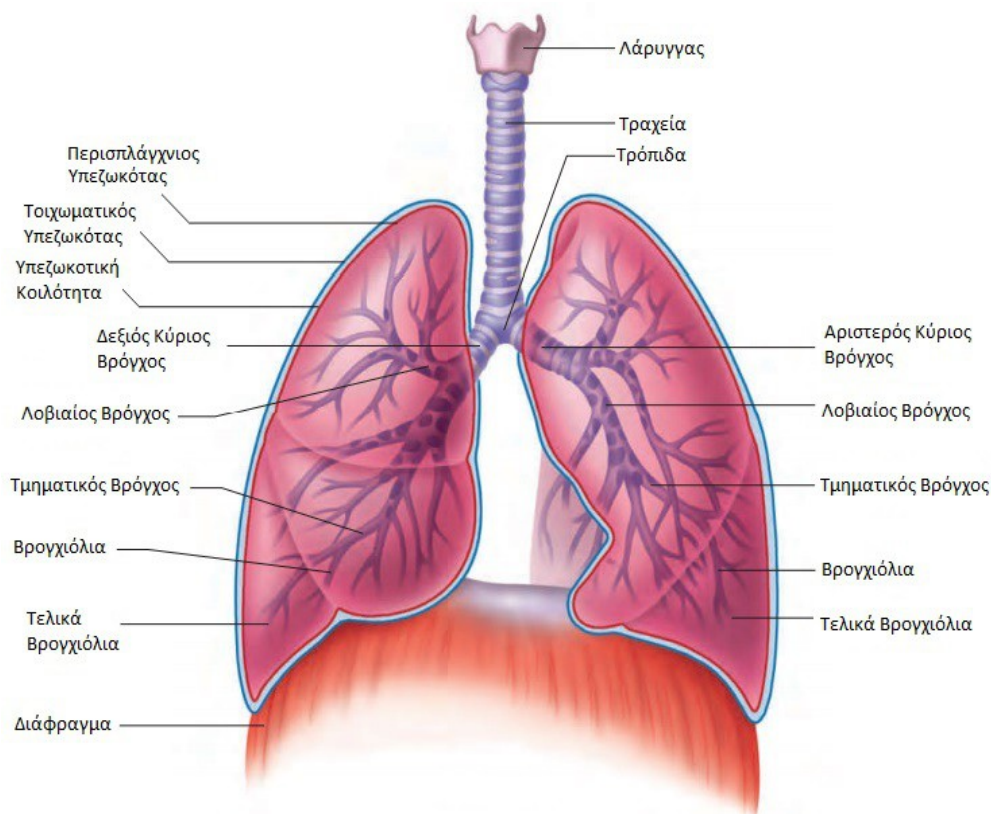
Η τραχεία αποτελεί συνέχεια της αναπνευστικής οδού μετά τον λάρυγγα και εκτείνεται από τον 6<sup>ο</sup> αυχενικό ως και τον 5<sup>ο</sup> θωρακικό σπόνδυλο. Στο ύψος αυτό, το οποίο ονομάζεται *τρόπιδα*, διχάζεται σε δύο βρόγχους. Αποτελεί δομή του άνω μεσοθωρακίου, από όπου και κατέρχεται προς το επίπεδο της καρδιάς, αποκλίνοντας ελαφρώς προς τα δεξιά, λόγω του οισοφάγου. Η οπίσθια επιφάνεια της είναι επίπεδη, στα σημεία όπου αυτή πρόσκειται του οισοφάγου. Η τραχεία σχηματίζεται από ημικύκλιους χόνδρινους δίσκους και αποτελεί τον κορμό, του τραχειοβρογχικού δένδρου.

#### **1.1.4 ΤΡΑΧΕΙΟΒΡΟΓΧΙΚΟ ΔΕΝΔΡΟ**

Η αεροφόρος οδός κάτω και πέραν του λάρυγγος, αποτελεί το *τραχειοβρογχικό δένδρο*. Οι κύριοι βρόγχοι είναι δυο, ένας για κάθε πνεύμονα. Ο *δεξιός* είναι ευρύτερος μα και βραχύτερος του αριστερού και φέρεται πιο κάθετα αυτού. Ο *αριστερός* φέρεται προς τα κάτω και έξω, κάτω του αορτικού τόξου και πρόσθια του οισοφάγου και της θωρακικής



αορτής. Οι κυρίως βρόγχοι, διακλαδίζονται με σταθερό τρόπο εντός του πνεύμονα. Ο κυρίως βρόγχος χωρίζεται σε *λοβιαίους βρόγχους* (οι οποίοι αντιστοιχούν στους λοβούς των πνευμόνων, δυο αριστερά και τρεις δεξιά), οι οποίοι με τη σειρά τους χωρίζονται σε *τμηματικούς βρόγχους*. Οι υποδιαίρεσεις των βρόγχων συνεχίζονται σταθερά με κατάληξη σε βρογχιόλια. Τα μικρότερα αγωγά βρογχιόλια, δηλαδή βρογχιόλια τα οποία μεταφέρουν τον αέρα αλλά στερούνται αδένων ή κυψελίδων, ονομάζονται *τελικά βρογχιόλια*. Η βασική μονάδα ανταλλαγής αερίων στον πνεύμονα ονομάζεται *πνευμονική κυψελίδα* και αυτές εντοπίζονται στα αναπνευστικά βρογχιόλια, δομές που αποτελούν παιρεταίρω υποδιαίρεση των τελικών βρογχιολίων. Η ανταλλαγή αερίων γίνεται εντός κυψελιδικών σάκων, δομών με ομάδες κυψελίδων στις οποίες χορηγείται αέρας από τα αναπνευστικά βρογχιόλια μέσω *κυψελιδικών πόρων*. Εκεί γίνεται η ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα (CO<sub>2</sub>).



*Εικόνα 1: Τα βασικά μέρη του τραχειοβρογχικού δένδρου*

## 1.2 ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

### 1.2.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΓΙΑ ΤΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Ως νεοπλασία, χαρακτηρίζεται μια οποιαδήποτε αφύσικη και συχνά επιταχυμένη

ανάπτυξη κυττάρων. Η μορφολογία που προκύπτει από την ανεξέλεγκτη αυτή αναπαραγωγή κυττάρων, συνιστά ένα *καρκινικό όγκο*. Το αντίκτυπο των καρκινικών όγκων, στη δομή, μορφολογία αλλά και τις λειτουργίες τις οποίες επιτελεί, το όργανο ή γενικότερα το μέρος του σώματος στο οποίο αναπτύσσονται, εξαρτάται από μια ποικιλία κριτηρίων. Παρομοίως και στον πνεύμονα, η επίπτωση ενός καρκινικού όγκου (ή νεοπλασματος) στις λειτουργίες και τη δομή του, εξαρτάται από τη θέση εμφάνισής του, το είδος των κυττάρων από τα οποία ξεκινά να αναπτύσσεται, τη σχέση του με τις παρακείμενες δομές και το αν είναι καλοήθης ή κακοήθης.

### **1.2.2 ΚΑΛΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Ως καλοήθης, χαρακτηρίζεται ένα νεόπλασμα το οποίο παραμένει στη θέση της πρώτης εμφάνισής του, χωρίς ιδιαίτερες επεκτατικές τάσεις ή τάσεις προς μεταστάσεις (δηλαδή την μεταφορά ορισμένων κυττάρων του σε άλλο σημείο του σώματος, μέσω της αγγειακής κυκλοφορίας). Στον πνεύμονα, τα καλοήθη νεοπλασμάτα μπορεί να προέρχονται από όλες τις διαφορετικές δομές του. Έχουν πολλούς διαφορετικούς τύπους, οι οποίοι είναι συχνά ανάλογη της περιοχής ανάπτυξής τους. Συχνότερα εμφανίζονται ως αδενώματα ή αμαρτώματα, αν και άλλοι τύποι καλοηθειών όπως το ίνωμα, το χόνδρωμα ή το ψευδολέμφωμα, παρατηρούνται επίσης. Είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και εμφανίζονται σε ηλικίες από 17 έως και 77 ετών, με μέση ηλικία τα 56 έτη. Ο περιορισμός τους εντός του αρχικού τους σημείου εμφάνισης, συχνά με ομαλά και σαφή όρια μιας και αναπτύσσονται συνήθως εντός ινώδους κάψουλας, καθιστά την χειρουργική τους εξαίρεση εύκολη και στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, την καλύτερη επιλογή.

### **1.2.3 ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Τα κακοήθη νεοπλασμάτα του πνεύμονα, είναι πολύ συχνότερα των καλοηθειών. Πρόκειται για επιθετικά νεοπλασμάτα, με τάσεις επέκτασης στους παρακείμενους ιστούς, αλλά και τάσεις μετάστασης σε απομακρυσμένους ιστούς. Αναπτύσσονται πιο ραγδαία από τα καλοήθη νεοπλασμάτα και αποτελούν περίπου το 85% των νεοπλασιών του πνεύμονα. Οι κακοήθεις νεοπλασίες χωρίζονται σε ποικίλες κατηγορίες, με τις δύο μεγαλύτερες να είναι οι *πρωτοπαθείς νεοπλασίες* και οι *δευτεροπαθείς* ή *μεταστατικές νεοπλασίες*.

### **1.2.4 ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ**

Πρωτοπαθές θεωρείται ένα νεόπλασμα, το οποίο δημιουργήθηκε και εξορμάται από κάποια πνευμονική δομή. Το μεγαλύτερο μέρος των πρωτοπαθών κακοηθειών, προέρχεται από το βρογχικό δένδρο και αποτελούν τα *βρογχογενή καρκινώματα*. Εξ αυτών (των βρογχογενών καρκινωμάτων δηλαδή), τα 4/5 αποτελούν μορφές *μη*

μικροκυτταρικού καρκίνου, με το περισσότερο 1/5 να ανήκει στον επιθετικότερο μικροκυτταρικό καρκίνο.



Εικόνα 2: Ενημερωτικό φυλλάδιο της ELF (European Lung Foundation), με στατιστικά δεδομένα σχετικά με τον καρκίνο του πνεύμονα

### 1.2.5 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΚΑΙ ΤΥΠΟΙ ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Τα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα, όπως και οι περισσότερες κακοήθειες του πνεύμονα, κατηγοριοποιούνται σε στάδια, βάσει του διεθνούς συστήματος ταξινόμησης *TNM*. Κάθε γράμμα της ακροστοιχίδας αυτής αντιστοιχεί σε ένα κριτήριο σταδιοποίησης του εκάστοτε νεοπλασματος.

Σταδιοποίηση T: Η σταδιοποίηση T έχει να κάνει με το μέγεθος του νεοπλασματος. Τα στάδια αυτά είναι πέντε (5) και είναι τα εξής:

*Στάδιο T0*: Σε αυτό το στάδιο το νεόπλασμα δεν έχει εκκινήσει την ταχεία ανάπτυξή του και βρίσκεται ακριβώς στο σημείο όπου πρωτοεμφανίσθηκε (*in situ*) χωρίς διασπορά. Η εντόπιση του καρκινώματος σε αυτό το στάδιο είναι σπάνια και δύσκολη, και συχνά αποτελεί τυχαίο εύρημα

*Στάδιο T1*: Το νεόπλασμα εξακολουθεί να μην παρουσιάζει διασπορά, ωστόσο το μέγεθός του είναι ανιχνεύσιμο αλλά <3 εκ. Πιο συγκεκριμένα, εάν το μέγεθος του όγκου είναι μικρότερο ή ίσο των 2εκ, τότε το νεόπλασμα ανήκει στο *Στάδιο T1a*. Εάν το μέγεθος του όγκου, κυμαίνεται μεταξύ των 2εκ και 3εκ, τότε το νεόπλασμα ανήκει στο *Στάδιο T1b*.

*Στάδιο T2*: Τα νεοπλάσματα αυτού του σταδίου έχουν μέγεθος μεταξύ 3εκ και 7εκ. Όγκοι τέτοιου μεγέθους μπορεί να προσβάλουν τον σπλαχνικό υπεζωκότα ή να προκαλέσουν ατελεκτασία, ακόμη και διάχυτη αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Νεοπλάσματα μεταξύ των 3εκ και 5εκ ανήκουν στο *Στάδιο T2a* ενώ νεοπλάσματα από 5εκ έως 7εκ ανήκουν στο *Στάδιο T2b*.

*Στάδιο T3*: Σε αυτό το στάδιο υπάγονται όγκοι άνω των 7εκ σε μέγεθος. Συνοδεύονται πάντα από αποφρακτική πνευμονίτιδα, ατελεκτασία ή δορυφορικά οζίδια εντός του ίδιου λοβού. Όγκοι αυτού του σταδίου διηθούν σε δομές του κατώτερου μεσοθωρακίου και απέχουν από την τρόπιδα απόσταση <2εκ.

*Στάδιο T4*: Όγκοι οποιουδήποτε μεγέθους που διηθούν σε ζωτικά όργανα, όπως η καρδιά, η τραχεία ή τα μεγάλα αγγεία, συγκαταλέγονται σε αυτό το στάδιο. Σε αυτό το στάδιο επίσης περιλαμβάνονται νεοπλάσματα με δορυφορικά οζίδια σε διαφορετικούς λοβούς.

Σταδιοποίηση N: Η σταδιοποίηση N γίνεται βάσει της εικόνας που παρουσιάζουν οι επιχώριοι λεμφαδένες. Τα πιθανά στάδια είναι τέσσερα (4) και είναι τα εξής:

*Στάδιο N0*: Απουσία επιχώριων λεμφαδένων

*Στάδιο N1:* Παρουσιάζεται μετάσταση σε ενδοπνευμονικούς λεμφαδένες ή σε περιβρογχικούς ή πυλαίους λεμφαδένες, από άμεση μετάσταση του πρωτοπαθούς όγκου.

*Στάδιο N2:* Το νεόπλασμα παρουσιάζει μετάσταση σε σύστικους λεμφαδένες στο μεσοθωράκιο ή τη τρόπιδα.

*Στάδιο N3:* Υπάρχουν ετερόπλευρες μεταστάσεις σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου ή πάσης φύσεως μεταστάσεις σε υπερκλήδιους ή σκαληνούς λεμφαδένες.

Σταδιοποίηση M: Η σταδιοποίηση M έχει να κάνει με την ύπαρξη ή όχι μεταστάσεων. Τα πιθανά στάδια είναι δύο (2) και είναι τα εξής:

*Στάδιο M0:* Δεν παρουσιάζονται μεταστάσεις

*Στάδιο M1:* Εντοπίζονται μεταστάσεις. Εάν οι κακοήθεις μεταστάσεις εντοπίζονται στον έτερο πνεύμονα ή παρατηρούνται ως διάκριτες υπεζωκοτικές εμφυτεύσεις, με συνοδό κακοήθη υπεζωκοτική συλλογή, τότε το νεόπλασμα κατατάσσεται στο *Στάδιο M1a*, ειδάλλως εάν οι μεταστάσεις είναι απομακρυσμένες, το νεόπλασμα κατατάσσεται ως *Σταδίου M1b*.

Αν και όλα τα μη μικροκυτταρικά νεοπλάσματα, σταδιοποιούνται βάσει του ίδιου συστήματος βαθμονόμησης, υπάρχουν κριτήρια που τα διαχωρίζουν σε υποτύπους. Βάσει του τύπου των κυττάρων εκ των οποίων εξορμάται το πρωτοπαθές νεόπλασμα, τα μη μικροκυτταρικά νεοπλάσματα παρουσιάζουν τρεις κύριους τύπους: τον καρκίνο εκ πλακώδους επιθηλίου, τα αδενωκαρκινώματα και τα μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα.

### **1.2.6 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΚ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ ΕΠΙΘΗΛΙΟΥ**

Πρόκειται για μια βραδέως αναπτυσσόμενη μορφή μη μικροκυτταρικού καρκινώματος. Συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με το κάπνισμα και απαντάται στους άρρενες σε συχνότητα έως και δύο (2) φορές μεγαλύτερη από ότι στις γυναίκες. Έχει κυρίως κεντρική εντόπιση με χαρακτηριστική τη παρουσία κερατίνης στα πλακώδη νεοπλασματικά κύτταρα που το αποτελούν. Ανάλογα με το βαθμό διαφοροποίησής του από τα πλακώδη κύτταρα, χαρακτηρίζεται ως *καλής, μέτριας ή χαμηλής* διαφοροποίησης. Αν και αναπτύσσεται αργά, τα συμπτώματα με τα οποία εκδηλώνεται στα αρχικά του στάδια τον καθιστούν μη ύποπτο προς διερεύνηση, μιας και αυτά είναι γενικευμένα συμπτώματα του κατώτερου αναπνευστικού όπως δύσπνοια και βήχας. Σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου παρατηρούνται αιμόφυρτα πτύελα και υποτροπιάζουσες πνευμονίες ενώ απομακρυσμένες μεταστάσεις παρουσιάζει το 25% των ασθενών, ειδικά στις περιπτώσεις χαμηλώς διαφοροποιημένης νόσου.

### **1.2.7 ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Ο συνηθέστερος τύπος μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με ίδια συχνότητα για καπνιστές και μη καπνιστές. Εξορμάται από νεοπλασματικά κύτταρα αδενικής φύσης, με χαρακτηριστική την έκκριση βλέννας και τον σχηματισμό αδενικών δομών όπως θηλές, σωληνώδεις σχηματισμοί κ.α. Νεοπλάσματα αυτής της φύσεως, εντοπίζονται κυρίως στη περιφέρεια των πνευμόνων και συχνά διηθούν στον υπεζωκοτικό ιστό. Παρουσιάζει επίσης γενικευμένα συμπτώματα του κατώτερου αναπνευστικού, αν και παραμένει ασυμπτωματικό για μεγάλο χρονικό διάστημα, αρκετές φορές ακόμη και μέχρι τη στιγμή της διάγνωσης.

### **1.2.8 ΜΕΓΑΛΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ**

Ένας από τους πιο επιθετικούς τύπους μη μικροκυτταρικού νεοπλάσματος, τα μεγαλοκυτταρικά καρκινώματα εμφανίζονται σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε καπνιστές και υπέρβαρους. Οι άρρενες είναι πιο ευάλωτοι από τις γυναίκες. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά αυτού του τύπου είναι τα κακώς διαφοροποιημένα κύτταρά του καθώς και το μεγάλο μέγεθος αυτών. Τα αδιαφοροποίητα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν πλούσιο κυτταρόπλασμα με αυξημένη αναλογία κυτταροπλάσματος προς πυρήνα. Νεοπλάσματα αυτού του τύπου εντοπίζονται κυρίως στις περιφέρειες των πνευμόνων, με αυξημένο ρυθμό ανάπτυξης και υψηλή τάση προς πρώιμες μεταστάσεις.

### **1.2.9 ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ**

Τα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα αποτελούν (όπως προαναφέρθηκε, βλ. 1.2.4) αποτελούν τα 4/5 του συνόλου των πρωτοπαθών βρογχογενών κακοηθειών. Τα υπολοιπόμμενα καρκινώματα ανήκουν σε μια άλλη μορφή καρκίνου, τον *μικροκυτταρικό καρκίνο*. Κύρια διαφορά των δύο αυτών ειδών των πρωτοπαθών καρκινωμάτων του πνεύμονα, είναι η ταχύτητα αύξησης και επέκτασης του νεοπλάσματος, η κλινική και βιολογική συμπεριφορά της νόσου, καθώς και η νευρο-ενδοκρινής μορφολογία. Τα μικροκυτταρικά νεοπλάσματα αυξάνονται γενικά ταχύτερα των μη μικροκυτταρικών, έχουν στρογγυλή ή ατρακτοειδή μορφολογία, κύτταρα μικρού μεγέθους που παρουσιάζουν ελάχιστο κυτταρόπλασμα και ευμεγέθεις πυρήνες. Είναι πολύ επιθετικές μορφές νεοπλασιών και είναι εξαιρετικά σύνηθεις στους καπνιστές, με προτίμηση στους άρρενες ωστόσο αυτό μπορεί να έχει να κάνει με τον τρόπο ζωής του φύλου και όχι τη βιολογική του κατασκευή (παγκοσμίως υπάρχουν περισσότεροι άρρενες καπνιστές από γυναίκες, 80% των καπνιστών παγκοσμίως είναι άρρενες σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας).

### **1.2.10 ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ**

Το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα διακατέχει ένα πολύπλοκο και εκτενές σύστημα τριχοειδών αγγείων μιας και μέσω αυτών, τα ερυθρά αιμοσφαίρια του οργανισμού μπορούν να αποβαλλουν το διοξείδιο του άνθρακα που συσσωρεύουν από τους διάφορους ιστούς και να δεχθούν το οξυγόνο που παροχετεύεται στους πνεύμονες από την αναπνοή. Το ίδιο αυτό σύστημα τριχοειδών, καθιστά τους πνεύμονες ευάλωτους σε μεταστάσεις. Ως μετάσταση ορίζουμε την μετακίνηση καρκινικών κυττάρων ενός πρωτοπαθούς όγκου, μέσω της συστηματικής κυκλοφορίας και εμπέδωση τους σε κάποιο άλλο όργανο. Οι όγκοι που παρουσιάζουν τις πιο συχνές πνευμονικές μεταστάσεις, είναι καρκινώματα του μαστού, του εντέρου, του προστάτη, των νεφρών καθώς και οι μεταστάσεις στον έτερο του πρωτοπαθούς όγκου, πνεύμονα, για τα πρωτοπαθή πνευμονικά νεοπλάσματα. Οι πνεύμονες είναι πολύ σύνηθη "θύματα" μεταστάσεων και υπολογίζεται πως το 20-54% των ασθενών που καταλήγουν από καρίνο, παρουσιάζει πνευμονικές μεταστάσεις. Η ύπαρξη πνευμονικών μεταστάσεων σε ασθενείς, αποτελεί δυσμενές προγνωστικό στοιχείο. Η 5ετής επιβίωση ασθενών με πνευμονικές μεταστάσεις, δεν ξεπερνά το 5% μιας και η εικόνα αυτή μαρτυρά προχωρημένη πρωτοπαθή νόσο. Τα δευτεροπαθή νεοπλάσματα των πνευμόνων κάνουν πολύ πιο δύσκολη την επιλογή θεραπευτικής προσέγγισης στον ασθενή.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

### **2.1 ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

#### **2.1.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΞΑΙΡΕΣΗ**

Η χειρουργική εξαίρεση ενός νεοπλάσματος, σκοπεύει στην ολική αφαίρεση της νεοπλασματικής εστίας από τον οργανισμό. Ιδανικά, ένας συμπαγής νεοπλασματικός όγκος, αφαιρείται τοπικά με ειδικό χειρουργικό χειρισμό, χωρίς τραυματισμό των πέριξ και γειτονικών ιστών, δίνοντας ως αποτέλεσμα την πλήρη ελευθέρωση του οργάνου, και κατ'επέκτασιν του οργανισμού, από το νεοπλασματικό φορτίο. Ωστόσο η πραγματικότητα σπανίως περιλαμβάνει ιδανικές συνθήκες και η αντιμετώπιση μιας νεοπλασματικής εστίας απαιτεί ειδικό και τις περισσότερες φορές εξατομικευμένο χειρισμό, ανάλογα την εκάστοτε περίπτωση. Η ακριβής θέση της νεοπλασίας, ο βαθμός κακοήθειάς της, η σχέση της με τους γύρω ιστούς, ο βαθμός διαφοροποίησής της, η μεταστατική της δραστηριότητα, καθώς και το στάδιο της νόσου κατά την εκκίνηση της θεραπευτικής προσέγγισης, επηρεάζουν τη χειρουργική εξαιρεσιμότητα του όγκου και αποτελούν τους οδηγούς, βάσει των οποίων επιλέγεται η θεραπευτική μέθοδος για τη περίπτωση.

Οι καλοήθειες του πνεύμονα αναπτύσσονται βραδέως και συχνά εντός ινώδους κάψουλας. Αυτό το μοτίβο ανάπτυξης κάνει την χειρουργική εξαίρεση τους μια πολύ καλή επιλογή και συχνά αποτελεί και τη καλύτερη. Οι καλοήθειες δεν εμφανίζουν μεταστατική συμπεριφορά και έχουν σαφή όρια σε σχέση με τους υγείς ιστούς που τις περιβάλουν. Το μόνο κριτήριο που μπορεί να επηρεάσει την επιλογή της χειρουργικής αφαίρεσης ως μέθοδο εκλογής, είναι η θέση του καλοήθους όγκου. Εάν η τοποθεσία του θέτει σε κίνδυνο την ακεραιότητα σημαντικών αγγειακών, νευρικών ή λεμφαγγειακών δομών, ή ακόμη και ζωτικών οργάνων, όπως η καρδιά ή οι υπεζωκότες ή οι διαφραγματικοί θόλοι, τότε συχνά ακολουθείται σμίκρυνση του όγκου με κάποια άλλη μέθοδο (χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία) και έπειτα γίνεται χειρουργική εξαίρεση.

Τα κακοήθη νεοπλασμάτα του πνεύμονα, θέτουν πολλά εμπόδια στην χειρουργική αφαίρεση αυτών. Το βασικότερο πρόβλημα αποτελεί η εντελώς ασαφής και ανεξέλεγκτη ανάπτυξη πολλών μορφών κακοηθών νεοπλασμάτων. Σε πρώτο επίπεδο, το πρόβλημα που δημιουργείται από αυτή τη βιολογική συμπεριφορά, είναι η δυσκολία του ακριβή προσδιορισμού της θέσης και των ορίων του όγκου. Ένας ασαφών ορίων όγκος, γεννά τον κίνδυνο της ανάπτυξης καρκινικών υπολλειμάτων σε νέα νεοπλασματική εστία μετεγχειουργικά. Σε επόμενο επίπεδο, η επιθετική επεκτατική συμπεριφορά αυτή, συχνά συνοδεύεται και με επιθετική μεταστατική συμπεριφορά από τα πολύ πρώιμα στάδια (λ.χ. μικροκυτταρικός καρκίνος). Η ύπαρξη μεταστάσεων σε άλλα όργανα του σώματος, καθιστούν την χειρουργική αφαίρεση ως ανίκανη να θεραπεύσει ολοκληρωτικά τη νόσο. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η επεμβατική αφαίρεση του όγκου αποτελεί κομμάτι συνδυαστικής θεραπείας, η οποία θα περιλαμβάνει και άλλες, συστηματικές μεθόδους για την αντιμετώπιση των μεταστατικών εστιών.

Γενικά, τα κακοήθη πνευμονικά νεοπλασμάτα δεν είναι πολύ "φιλικά" προς τη χειρουργική αφαίρεση. Αναπτύσσονται, κατα γενικό κανόνα, ραγδαία, πολλές φορές με κακή διαφοροποίηση και ασαφή όρια, παρουσιάζουν υψηλή μεταστατική δραστηριότητα και περνούν συχνά απαρατήρητα για μεγάλα χρονικά διαστήματα, είτε επειδή είναι ασυμπτωματικά είτε επειδή παρουσιάζουν μη εξειδικευμένα συμπτώματα του κατώτερου αναπνευστικού (λ.χ. βήχα, δύσπνοια), δίνοντας έτσι εικόνα υψηλότερου σταδίου κατά τη διάγνωση. Όλη αυτή η εικόνα είναι δυσμενής προς τη χειρουργική αφαίρεση αυτών, τουλάχιστον σε τοπικό επίπεδο. Συχνά, για να αντισταθμιστεί η δυσκολία αυτή, γίνεται αφαίρεση του ευρύτερου τμήματος, στο οποίο εντοπίζεται η νεοπλασματική εστία. Ανάλογα με τη θέση, το μέγεθος και τη σαφήνεια των ορίων του όγκου, μπορεί να γίνει *τμηματεκτομή*, όπου γίνεται αφαίρεση του τμηματικού βρόγχου όπου περιλαμβάνεται ο όγκος, *πνευμονική λοβεκτομή*, όπου αφαιρείται ο λοβός του πνεύμονα που περιλαμβάνεται η κακοήθεια ή και *ολική πνευμονεκτομή* όπου γίνεται αφαίρεση ολόκληρου του νοσούντος πνεύμονος. Σε περίπτωση που η εστία εντοπίζεται πάνω σε κάποιον μεγάλο αεραγωγό, τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί η μέθοδος της *βροχοπλαστικής εκτομής* (sleeve resection) κατά την οποία το προσβεβλημένο τμήμα



του αεραγωγού αφαιρείται και τα δύο άκρα του υγιούς ιστού επανενώνονται. Ωστόσο όλες αυτές οι μέθοδοι εξαρτώνται κυρίως από το στάδιο της νόσου. Η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων, δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για την χειρουργική επέμβαση, παρά τη καθιστά μη αποτελεσματική ως αποκλειστική μέθοδο θεραπείας και γεννά την ανάγκη για τον συνδυασμό και με άλλες μεθόδους. Το στάδιο της νόσου ωστόσο αποτελεί σχεδόν αντίστροφα γραμμικό παράγοντα εγχειρησιμότητας. Όσο μικρότερο το στάδιο, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα χειρουργικής εξαίρεσης. Ωστόσο μεγαλύτερου σταδίου νόσος και μεγαλύτερου μεγέθους όγκοι είναι υπο συνθήκες εξαιρέσιμοι.

Η ισορροπία εμφάνισης καλοήθειας-κακοήθειας στον πνεύμονα, είναι εξαιρετικά κεκλιμένη προς τη μεριά των κακοηθειών. Οι περισσότερες κακοήθειες του πνεύμονα αποτελούν επιθετική νόσο, με υψηλές μεταστατικές τάσεις. Αυτό καθιστά το έργο των χειρουργών πολύ δύσκολο στην αντιμετώπιση των κακοηθειών ενός εκ των ζωτικότερων οργάνων του οργανισμού. Προκειμένου να γίνει πιο ευφικτή και πιο αποτελεσματική η θεραπεία των πνευμονικών κακοηθειών, έπρεπε να συμπεριληφθούν κι άλλες μέθοδοι στο "οπλοστάσιο" της θεραπευτικής προσέγγισης.

### **2.1.2 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Τις τελευταίες δύο (2) δεκαετίες, γίνεται συστηματική προσπάθεια στην πιο εκτενή χρήση μη επεμβατικών μεθοδών για την αντιμετώπιση των νεοπλασιών. Μια από τις μεθόδους αυτές είναι η χρήση *χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων*, φαρμακευτικών ουσιών που σκοπό έχουν τον περιορισμό και ει δυνατόν τη σμίκρυνση των κυτταρικών όγκων. Πλέον υπάρχει μεγάλη ποικιλία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη φαρμακευτική ογκολογία. Οι κατηγορίες των φαρμάκων αυτών είναι:

*Αλκυλιούντες Παράγοντες*: Προκαλλούν αλκυλίωση (γνωστή και ως αντίδραση *Friedel-Crafts*) του DNA των κυττάρων, παραβιάζοντας τον αναδιπλασιασμό τους.

*Αντιμεταβολίτες*: Πρόκειται για ουσίες παρόμοιες στη δομή με αυτή των φυσιολογικών μεταβολιτών, ουσιών που συμμετέχουν στις μεταβολικές διαδικασίες των κυττάρων. Εισέρχονται εντός των νεοσχηματισμένων πυρήνων και ανταγωνίζονται ουσιώδη ένζυμα και τους μεταβολίτες, εποδίζοντας έτσι την κυτταρική λειτουργία και παύοντας τον κυτταρικό κυκλο.

*Ανοσοκατασταλτικά*: Περιλαμβάνουν ουσίες οι οποίες εμποδίζουν πιθανές ανεπιθύμητες αντιδράσεις του ανοσοποιητικού. Αυτή η κατηγορία δεν βρίσκει ιδιαίτερη εφαρμογή σε αντιμετώπιση νεοπλασιών μιας και είναι πιο χρήσιμα στην ομαλή προσαρμογή μοσχευμάτων.

*Κυτταροτοξικά Αντιβιοτικά:* Αντιβιοτικές ουσίες, σημασμένες ή τροποποιημένες με τέτοιο τρόπο, ώστε να προκαλούν κυτταροτοξικότητα στα κύτταρα του οργανισμού.

*Αναστολείς τοποϊσομεράσης:* Ουσίες που αναστέλλουν της δράση της τοποϊσομεράσης I, ενζύμο το οποίο συμμετέχει στον αναδιπλασιασμό του DNA.

*Παράγωγα της πλατίνης:* Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής, αποτελούν σύμπλοκα της Πλατίνης ( $_{78}\text{Pt}$ ) που δρουν με τρόπο παρόμοιο των αλκυλιούντων παραγόντων, παραβλάπτοντας τον αναδιπλασιασμό του DNA.

*Ταξάνες:* Ουσίες που σταθεροποιούν και αναστέλλουν την αποδόμηση των μικροσωληνίσκων από διμερή τουμπουλίνης, με αποτέλεσμα την αναστολή της φυσιολογικής αναδιοργάνωσής τους, διαδικασία η οποία είναι ζωτική για τη μιτωτική λειτουργία

*Αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης:* Ουσίες που αναστέλλουν τη δράση της πρωτεϊνικής κινάσης, η οποία αποτελεί απαραίτητη ουσία για την επιδιόρθωση των μικροτελικών προσδέσεων κατά την κυτταρική διαίρεση.

Σε ένα γενικότερο φάσμα, η κύρια δράση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων συσχετίζεται με τον ανταγωνισμό ή την αναστολή της διαδικασίας αναδιπλασιασμού των κυττάρων. Ένα ώριμο κύτταρο (καρκινικό ή φυσιολογικό) περνά από διάφορες φάσεις μέχρι να κλείσει ο κύκλος ζωής του. Οι φάσεις αυτές αποτελούν στο σύνολο τους, τον *κυτταρικό κύκλο*, στην ουσία τον κύκλο ζωής του κυττάρου. Η τελευταία φάση της ζωής του κυττάρου είναι η φάση της *μίτωσης*, κατά την οποία το κύτταρο θα διχασθεί σε δύο νέα πανομοιότυπα κύτταρα. Προκειμένου να επιτευχθεί ωστόσο η διαίρεση αυτή, το γενετικό υλικό του κυττάρου (το DNA του) πρέπει προτίστως να αντιγραφεί και, κατ'επέκτασιν, να διπλασιασθεί. Η διαδικασία αυτή λαμβάνει χώρα ακριβώς πριν την έναρξη της *μίτωσης*, στην *φάση S* του κυτταρικού κύκλου. Σε αυτή τη φάση είναι που τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, παραβλάπτουν τη διαδικασία αντιγραφής, άλλωτε ανταγωνιζόμενα ένζυμα τα οποία είναι απαραίτητα για τη διαδικασία και άλλωτε αναστέλοντας ολοκληρωτικά τη δράση των ενζύμων αυτών. Αυτό έχει ως συνέπεια την "στάση" του κυτταρικού κύκλου σε μια παρατεταμένη φάση S, χωρίς πρόοδο προς την αντιγραφή και τελικά τη διαίρεση του κυττάρου.

Θεωρητικά η δράση αυτή είναι εξαιρετικά αξιόπιστη. Μέσω της δράσης των ουσιών των χημειοθεραπευτικών σκευασμάτων, τα καρκινικά κύτταρα, στερούνται της ικανότητας να αναπαραχθούν ή στο ελάχιστο, η ικανότητα τους αυτή περιορίζεται σε σημαντικό βαθμό, θέτοντας έτσι υπο έλεγχο τον καρκινικό όγκο. Η δράση των φαρμάκων αυτή ωστόσο, δεν μπορεί να είναι εκλεκτική. Μέχρι σήμερα, δεν έχει βρεθεί τρόπος περιορισμού της δράσης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, αποκλειστικά στα καρκινικά κύτταρα, με

αποτέλεσμα, θύματα αυτής της δράσης να είναι και τα φυσιολογικά κυτταρα, ολόκληρου του οργανισμού. Η γενικευμένη αυτή επίδραση των φαρμάκων στην διαιρετική ικανότητα των κυττάρων όλου του σώματος, επιφέρουν πολλές παρενέργειες, με συνηθέστερη την αλωπεκία. Συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν σημάδια έντονης κόπωσης, αναιμία, απώλεια της όρεξης, οιδήματα και αιμορραγίες (κυρίως στα ούλα και ρινορραγίες) κ.α. Επίσης, έχει παρατηρηθεί η απώλεια σεξουαλικής επιθυμίας, καθώς και περιπτώσεις στειρότητας, ωστόσο στη πλειοψηφία των περιπτώσεων, τα συμπτώματα αυτά είναι παροδικά.

Παρά τις δυσάρεστες και συχνά αναπόφευκτες παρενέργειές της, η χημειοθεραπεία αποτελεί σπουδαία μέθοδο για την αποτελεσματικότερη θεραπεία των κακοηθών νεοπλασιών. Σπάνια χορηγείται ως αποκλειστική θεραπεία μιας και είναι πιο αποτελεσματική ως περιοριστικός παράγοντας πριν από χειρουργείο, ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, ή μετεγχειρητικά, με σκοπό την καταστροφή πιθανών καρκινικών υπολειμμάτων που δεν αφαιρέθηκαν κατά την χειρουργική επέμβαση. Τα φάρμακα που είναι διαθέσιμα για χημειοθεραπευτικούς σκοπούς, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως αποκλειστικός παράγοντας ή σε συνδυασμό μεταξύ τους, προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη δυνατή θεραπεία.

Όσον αφορά τον πνεύμονα και τα νεοπλάσματά του, η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται συνήθως συνδυαστικά με ακτινοθεραπεία. Η δυάδα θεραπευτικών μεθόδων αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τρεις (3) τρόπους:

*Προεγχειρητικά:* Στόχος είναι η σμίκρυνση του όγκου πριν το χειρουργείο, ούτως ώστε να μην απαιτηθεί μεγάλη έκτασης επέμβαση.

*Μετεγχειρητικά:* Στόχος είναι ο περιορισμός αρχικά και τελικά η θανάτωση πιθανών καρκινικών υπολειμμάτων που μπορεί να μην αφαιρέθηκαν ή να μην είναι ορατά από απεικονιστικές μεθόδους (ακτινογραφίες, αξονικές τομογραφίες).

*Ως κύρια θεραπεία:* Σε περιπτώσεις όπου ένας όγκος είναι προχωρημένου σταδίου και η τοποθεσία του ή η κατάσταση της υγείας του ασθενούς, τον καθιστούν ανεγγχείρητο, τότε ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, χρησιμοποιείται ως αποκλειστική θεραπεία.

Σε περιπτώσεις που ο πνευμονικός όγκος έχει παρουσιάσει μεταστάσεις σε άλλα όργανα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί χημειοθεραπευτικός κύκλος για την αντιμετώπιση των μεταστατικών εστιών.

Ακολουθεί πίνακας με τις χημειοθεραπευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για αντιμετώπιση κακοηθειών του πνεύμονα:

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ	ΧΡΗΣΗ ΣΕ	ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΜΗ
--------------------	----------	-------------

	ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ	ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ
CISPLATIN	ΝΑΙ, ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΕΤΟΠΟΣΙΔΕ Ή IRINOTECAN	ΝΑΙ
CARBOPLATIN	ΝΑΙ, ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΕΤΟΠΟΣΙΔΕ Ή IRINOTECAN	ΝΑΙ
PACLITAXEL	ΟΧΙ	ΝΑΙ
DOCETAXEL	ΟΧΙ	ΝΑΙ
GEMCITABINE	ΟΧΙ	ΝΑΙ
VINORELBINE	ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΕΤΟΠΟΣΙΔΕ	ΟΧΙ	ΝΑΙ
PEMETREXED	ΟΧΙ	ΝΑΙ
LUBRINECTEDIN	ΝΑΙ, ΣΕ ΝΟΣΟ ΠΟΥ ΕΧΕΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ  ΠΡΟΚΕΙΤΑΙ ΓΙΑ ΝΕΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΔΟΚΙΜΑΣΜΕΝΟ ΚΑΙ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΜΟΝΟ ΣΤΙΣ ΗΠΑ	ΟΧΙ

Η χρησιμότητα της χημειοθεραπείας στην θεραπευτική προσέγγιση των κακοηθειών του πνεύμονα, είναι αναμφίβολη. Ωστόσο, για τα μέγιστα αποτελέσματα στη θεραπεία της νόσου, είναι σημαντικός ο συνδυασμός της μεθόδου με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως χειρουργική εξαίρεση ή την μη επεμβατική μέθοδο της ακτινοθεραπείας.

### 2.1.3 ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ακτινοθεραπευτική προσέγγιση, βασίζεται στην δράση που επιφέρει στο γενετικό υλικό των κυττάρων μια δέσμη *ιονίζουσας ακτινοβολίας*. Η ακτινοβολήση ενός νεοπλασματικού όγκου, προτιμάται να γίνεται όσο το δυνατόν πιο τοπικά, χωρίς

παράλληλα να υπάρχει ρίσκο μη ακτινοβόλησης καρκινικών κυττάρων. Η ακτινοβολία μπορεί να εκπέμπεται από μια εξωτερική πηγή, συνήθως με τη χρήση μηχανημάτων που παράγουν ακτινοβολία Χ, ή από πηγή η οποία μπαίνει στο εσωτερικό του ασθενή, κυρίως με τη χρήση ραδιενεργών πηγών και σκευασμάτων που εκπέμπουν ακτινοβολία β ή γ. Οι φυσικές αρχές πίσω από τη δραστικότητα και την αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας, καθώς και οι τεχνικές εφαρμογής της, βάσει της φύσεως και της τοποθεσίας της νεοπλασίας, αναλύονται εκτενώς στο 3<sup>ο</sup> κεφάλαιο του γενικού μέρους. Όσον αφορά την χρήση ραδιενεργών πηγών, η τεχνική αυτή αφορά τη πυρηνική ιατρική.

#### **2.1.4 ΠΥΡΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ - ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ**

Η ακτινοβολία δεν εκπέμπεται αποκλειστικά υπό τη μορφή φωτονίων. Πολλές φορές τα άτομα, αποβάλλουν την περίσσεια ενέργειά τους με τη χρήση σωματιδιακών εκπομπών. Συνήθως, οι *σωματιδιακές ακτινοβολίες* μεταφέρουν μεγαλύτερο ποσό ενέργειας από ότι οι ηλεκτρομαγνητικές. Ωστόσο το γεγονός πως τα σωματίδια έχουν μάζα καθιστά την εξασθένηση της δέσμης πολύ πιο έντονη, μιας και η ακτινοβολία αντιδρά άμεσα με οποιαδήποτε μάζα βρεθεί στη πορεία της. Η εκπομπή σωματιδιακών ακτινοβολιών, είναι πολύ σύνηθης σε *ραδιενεργά ισότοπα* στοιχείων. Χημικά ισότοπα, χαρακτηρίζονται άτομο του ίδιου χημικού στοιχείου, με διαφορετικό αριθμό νετρονίων στον πυρήνα. Ραδιενεργά ισότοπα, είναι ισότοπα ενός στοιχείου των οποίων η δομή τα καθιστά χημικά ασταθή. Τα ραδιενεργά ισότοπα, παρουσιάζουν το φυσικό χαρακτηριστικό της εκπομπής *ραδιενέργειας* με σκοπό την εκτόνωση ενέργειας τους και τη πιθανή σταθεροποίησή τους. Ραδιενέργεια, είναι η ακούσια εκπομπή ακτινοβολίας (σωματιδιακής ή ηλεκτρομαγνητικής ή συνδυασμού των δύο) από ένα ασταθές άτομο.

Το γεγονός πως τα ραδιενεργά ισότοπα γεννούν τη δυνατότητα ακτινοβόλησης ενός καρκινικού όγκου, με μεγάλη απόδοση ενέργειας, χωρίς ωστόσο να είναι δυνατή η διείσδυση της υψηλής ενεργειακής δέσμης στους παρακείμενους υγιείς ιστούς, τα καθιστά σπουδαίο εργαλείο στην ογκολογία. Αν και η χρήση τους βασίζεται στην αρχή ακτινοβόλησης των νεοπλασματικών κυττάρων, σπανίως συγκαταλέγονται στα ακτινοθεραπευτικά μέσα. Αντίθετα, αποτελούν το κύριο μέσο στον κλάδο της πυρηνικής ιατρικής, χάρις στα οποία γίνονται πολλές απεικονιστικές και θεραπευτικές τεχνικές. Ως θεραπευτικά μέσα, προτιμούνται ισότοπα που εκπέμπουν ακτινοβολίες α ή κυρίως β, μιας και αυτές εμφανίζουν τη μικρότερη δυνατή διείσδυση στους παρακείμενους ιστούς. Οι ακτινοβολίες γ, γενικά αποφεύγονται, ωστόσο σε μερικές περιπτώσεις, η ταυτόχρονη εκπομπή ακτινοβολίας α ή β μαζί με ακτινοβολία γ, καθιστά δυνατό τον σπινθηρογραφικό έλεγχο της συγκέντρωσης του χορηγούμενου θεραπευτικού ραδιοφαρμάκου, σε σύντομο χρόνο μετά τη χορήγηση. Τα κυριότερα θεραπευτικά ραδιοφάρμακα, είναι το <sup>131</sup>I για θεραπείες του θυρεοειδή, το <sup>89</sup>Sr για θεραπεία πόνου από οστικές μεταστάσεις, το <sup>186</sup>Re για θεραπεία πόνου από οστικές μεταστάσεις και

ραδιοαρθροϋμενολύσεις και το<sup>123</sup>I - MIBG για θεραπεία νευροενδοκρινών όγκων. Αν και εμφανίζεται μια μεγάλη ποικιλία ραδιοφαρμάκων στο "οπλοστάσιο" της πυρηνικής ιατρικής, η θεραπεία αυτές δεν βρίσκουν καμία εφαρμογή στην αντιμετώπιση πρωτοπαθών νεοπλασιών του πνεύμονα. Ωστόσο, ραδιοφάρμακα του <sup>131</sup>I, μπορούν να συμβάλλουν στην αντιμετώπιση, πνευμονικών μεταστάσεων από πρωτοπαθή όγκο του θυρεοειδούς.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: Η ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΩΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

### 3.1 ΦΥΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

#### 3.1.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΩΝ

Ακτινοβολία χαρακτηρίζεται η εκπομπή ενέργειας από τον χώρο ενός ατόμου, σε πολύ υψηλή ταχύτητα (συχνά κοντινή ή ίση με τη ταχύτητα του φωτός), η οποία μεταδίδεται μέσω ελαφρών σωματιδίων, συνήθως μετά από εμφάνιση περίσσειας ενέργειας εντός του υποατομικού χώρου. Αν και η ακτινοβολία συσχετίζεται με υποατομικά σωματίδια, η ίδια εμφανίζει συμπεριφορά ηλεκτρομαγνητικού κύματος. Το ποσό της ενέργειας που μεταφέρει μια ακτινοβολία, ποικίλλει και είναι ανάλογο της συχνότητας εκπομπής της και αντιστρόφως ανάλογο του μήκους κύματος της. Οι συνηθέστερες ακτινοβολίες εκπέμπονται μέσω *φωτονίων*, τα οποία αποτελούν τη στοιχειώδη μονάδα του φωτός. Τα φωτόνια, κατά πολλές έννοιες, δεν έχουν στοιχειώδη μάζα, με αποτέλεσμα ακτινοβολίες φωτονίων να κινούνται με τη ταχύτητα του φωτός ( $c = 299792458 \text{ m/s}$ ). Ο φυσικός τύπος που ορίζει τη ταχύτητα του φωτός είναι:

$$c = \lambda \times f$$

όπου:

$c$ , είναι η ταχύτητα του φωτός, σε  $\text{m/s}$

$\lambda$ , είναι το μήκος του κύματος της ακτινοβολίας

$f$ , είναι η συχνότητα εκπομπής του ηλεκτρομαγνητικού κύματος

Όλες οι ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες, κινούνται με τη ταχύτητα του φωτός. Αυτό σημαίνει πως στον άνωθεν τύπο, το  $c$  μένει πάντοτε σταθερό. Άρα, εφόσον  $\lambda$  και  $f$  έχουν σταθερό γινόμενο, τότε τα ποσά χαρακτηρίζονται αντιστρόφως ανάλογα. Ο τύπος που προσδιορίζει την ενέργεια μιας ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, μαρτυρά την γραμμικώς ανάλογη σχέση της συχνότητας με την ενέργεια. Ο τύπος αυτός, είναι ο ακόλουθος:

$$E = h \times f$$

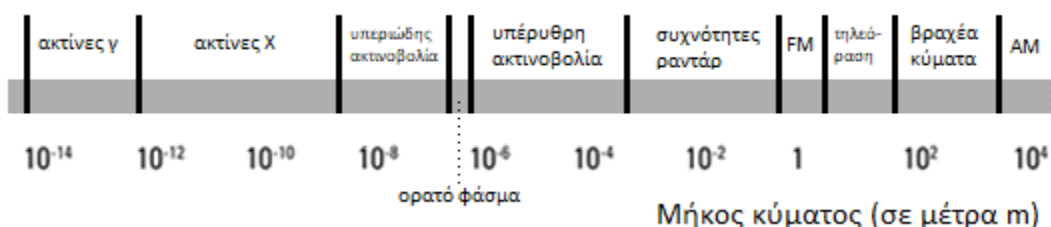
όπου:

$E$ , η ενέργεια των φωτονίων ενός ηλεκτρομαγνητικού κύματος

$h$ , η σταθερά του Planck, μια αξιωματική σταθερά η τιμή της οποίας ορίζεται στα  $6,62607015 \times 10^{-34}$  Js

$f$ , η συχνότητα εκπομπής του ηλεκτρομαγνητικού κύματος

Εφόσον, από τους 2 παραπάνω τύπους, γνωρίζουμε πως η τιμή  $c$  είναι ίση με τη ταχύτητα του φωτός, άρα πάντοτε σταθερή και  $h$  έχει πάντα σταθερή τιμή, τότε ενέργεια και συχνότητα είναι ανάλογες, και εφόσον μήκος κύματος και συχνότητα είναι αντιστρόφως ανάλογα, τότε και το μήκος κύματος είναι αντιστρόφως ανάλογο της ενέργειας. Όλες οι πιθανές ενέργειες που μπορεί να έχει ένα ηλεκτρομαγνητικό κύμα, αποτελούν το *ηλεκτρομαγνητικό φάσμα*.



Εικόνα 3: Το ορατό φάσμα βάσει του μήκους κύματος

### 3.1.2 ΙΟΝΙΖΟΥΣΕΣ ΚΑΙ ΜΗ ΙΟΝΙΖΟΥΣΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ

Όλες οι ακτινοβολίες έχουν την δυνατότητα να αλληλεπιδράσουν με τα άτομα τα οποία συναντούν στην πορεία τους. Ωστόσο ορισμένες, μεταφέρουν τόσο υψηλό ενεργειακό φορτίο, που τους δίνει την δυνατότητα να εκτοπίσουν ηλεκτρόνια από τα άτομα, με τα οποία αλληλεπιδρούν. Σε περίπτωση που επιτευχθεί αυτό, τότε το επηρεασμένο άτομο έχει χάσει ένα ηλεκτρόνιο και έχει πλεόνασμα πρωτονίων κατά ένα (1). Αυτό σημαίνει πως η ηλεκτρική ουδετερότητα του ατόμου έχει αποίσορροπιστεί και το άτομο έχει αποκτήσει ηλεκτρικό φορτίο (στη συγκεκριμένη περίπτωση, θετικό), άρα έχει μετατραπεί σε *ión*. Οι ακτινοβολίες οι οποίες μπορούν να μετατρέψουν άτομα σε *iónτα*, ονομάζονται *ιονίζουσες ακτινοβολίες* και αποτελούν στην ολότητα τους τις ακτινοβολίες που βρίσκουν εφαρμογή στην ακτινοθεραπεία. Όλες οι ακτινοβολίες που δεν φέρουν αρκετή ενέργεια ώστε να δημιουργήσουν *ιονισμό*, ονομάζονται *μη ιονίζουσες*.

### 3.1.3 ΗΛΕΚΤΡΟΜΑΓΝΗΤΙΚΕΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΕΣ

Οι ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες, είναι οι ακτινοβολίες που παρουσιάζουν την πιο εκτεταμένη χρήση και την μεγαλύτερη εφαρμογή στις ακτινολογικές διαδικασίες, είτε αυτές πρόκεινται για διαγνωστικές εξετάσεις, είτε για χρήση σε θεραπευτικούς σκοπούς.

Οι κύριες διαφορές τους με τις σωματιδιακές ακτινοβολίες είναι πως τα σωματίδια που τις αποτελούν (φωτόνια) στερούνται στοιχειώδους μάζας και έτσι κινούνται σταθερά με τη ταχύτητα του φωτός, καθώς επίσης και το γεγονός πως η απόδοση ενέργειας από τα ηλεκτρομαγνητικά κύματα, φθίνει όσο το κύμα της ακτινοβολίας αλληλεπιδρά με ύλη. Οι ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες που βρίσκουν εφαρμογή σε θεραπευτικούς σκοπούς, είναι πάντοτε ιονίζουσες και οι δυο κατηγορίες τους είναι οι ακτίνες γ και οι ακτίνες Χ.

Η ακτινοβολία γ είναι η κύρια μορφή ακτινοβολίας που εκπέμπεται από τα περισσότερα ραδιενεργά ισότοπα. Αποτελείται από φωτόνια γ και κύριο χαρακτηριστικό τους είναι το πολύ μικρό μήκος κύματος της και η πολύ υψηλή ενέργεια της. Έχουν την ικανότητα να ιονίσουν άτομα με τα οποία αλληλεπιδρούν, ωστόσο τα ίδια, όντας ηλεκτρικά ουδέτερα, δεν κινδυνεύουν από ιονισμό ή από την επίδραση ηλεκτρομαγνητικών πεδίων στη τροχιά τους. Οι ακτίνες γ παράγονται πάντοτε από φυσική ραδιενεργή εκπομπή από τον πυρήνα ραδιενεργών ισοτόπων.

Η μόνη μορφή ιονίζουσας ακτινοβολίας, η οποία μπορεί να παραχθεί τεχνικά, μέσω διέγερσης ατόμων (και όχι πυρήνων) είναι η ακτινοβολία Χ, ή αλλιώς ακτινοβολία Roentgen. Η φυσική συμπεριφορά των ακτίνων αυτών είναι ίδια με αυτή των ακτίνων γ: Είναι ηλεκτρικά ουδέτερες, δεν κινδυνεύουν οι ίδιες από ιονισμό ή εκτροπή της πορείας τους από την επίδραση ηλεκτρομαγνητικών πεδίων και μπορούν να προκαλέσουν ιονισμό σε άτομα. Η ενέργεια που φέρουν οι ακτίνες Χ είναι συνήθως χαμηλότερη αυτής των ακτίνων γ, ωστόσο δεν παύουν να είναι εξαιρετικά υψηλοενεργειακές. Η παραγωγή των ακτίνων Χ σε κέντρα ακτινοδιαγνωστικής και κέντρα ακτινοθεραπείας, παράγονται μέσω λυχνιών.

### **3.1.4 ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΗΝ ΥΛΗ**

Είναι σαφές πως η επίδραση της ακτινοβολίας στην ύλη είναι ιδιαίτερα εμφανής και αισθητή στο ατομικό επίπεδο. Ωστόσο, το πως μεταφράζονται οι υποατομικές αλλαγές που προκαλούνται, σε ένα ευρύτερο επίπεδο εξαρτάται από πολλούς παράγοντες. Στον τομέα της ακτινοθεραπείας, ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση των ακτινοβολιών στους διάφορους ιστούς που αποτελούν τον οργανισμό. Τα αποτελέσματα της επίδρασης αυτής εξαρτώνται από τον ακριβή τύπο του ιστού, τη ποσότητα της ακτινοβολίας που επιδρά επάνω του, την ενέργεια που μεταφέρεται στα κύτταρα καθώς και η μεταβολική συμπεριφορά του ιστού. Ως ένας γενικός κανόνας, ορίζεται πως όσο πιο έντονη μεταβολική συμπεριφορά παρουσιάζει ένας ιστός, τόσο πιο ακτινοευαίσθητος είναι.

Η κύρια επίδραση των ιονίζουσων ακτινοβολιών στα κύτταρα, είναι η μεταβολή ή ακόμη και η καταστροφή του DNA. Αυτό γίνεται μέσω επιδράσεων στον πυρήνα των κυττάρων. Οι ιονίζουσες ακτινοβολίες μπορούν να προκαλέσουν πύκνωση του πυρήνα, καρυορρηξία, δηλαδή διάσπαση του πυρήνα σε πολλά ενδοκυτταρικά τμήματα ή ακόμη και καρυόλυση δηλαδή την διάσπαση των πυρήνων και της χρωματίνης, σε επίπεδο τέτοιο ώστε να μην είναι μικροσκοπικά εμφανή. Οι βλάβες οι οποίες αφορούν αποκλειστικά το γενετικό υλικό, είναι η δημιουργία εστιακών ή γονιδιακών μεταλλάξεων, η διάσπαση χρωμοσωμάτων ή η μεταβολή στον αριθμό αυτών. Σημειώνεται πως όλα τα



μικροσκοπικά οργανίδια των κυττάρων είναι επιρρεπή σε βλάβες από ακτινοβολίες, άλλα περισσότερο και άλλα λιγότερο. Ωστόσο η δράση στο γενετικό υλικό είναι αυτή η οποία στοχεύεται προκειμένου να δημιουργηθεί βλάβη σε καρκινικά κύτταρα.

Το κύριο πλεονέκτημα στη χρήση ιονίζουσας ακτινοβολίας για την καταπολέμηση νεοπλασματικών εστιών, είναι το γεγονός πως τα καρκινικά κύτταρα εμφανίζουν αυξημένη ακτινοευαισθησία και θανατώνονται πιο εύκολα από ότι τα φυσιολογικά. Επίσης, τα φυσιολογικά κύτταρα που κινδυνεύουν από ανεπιθύμητες παρενέργειες λόγω της επίδρασης ακτινοβολίας η οποία προορίζεται για καρκινικά κύτταρα, είναι μόνο αυτά που βρίσκονται πέριξ ή στον γενικότερο χώρο της καρκινικής εστίας.

### 3.1.5 ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ

Για να είναι δυνατή η ακριβέστερη και πιο εξατομικευμένη χρήση ακτινοβολιών, προκειμένου να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή θανάτωση των καρκινικών κυττάρων, με τις ελάχιστες απώλειες ή παρενέργειες σε φυσιολογικά κύτταρα, εμφανίζεται η ανάγκη να είναι δυνατή η μέτρηση διαφόρων παραμέτρων που αφορούν τη δέσμη. Οι κυριότερες αυτές παράμετροι είναι: η ένταση ακτινοβολίας, η απορροφηθείσα δόση, ο ρυθμός δόσης και η σχετική ισοδύναμη δόση.

Ως *ένταση της ακτινοβολίας*, ορίζεται το πηλίκο της ροής της ενέργειας φωτονίων που διέρχονται κάθετα από επιφάνεια εμβαδού  $ds$ , δια το γινόμενο της επιφάνειας με τον αντίστοιχο χρόνο  $dt$ . Ο μαθηματικός τύπος που την αποδίδει, είναι ο εξής:

$$d = dE / (ds * dt)$$

όπου:

$d$ , η ένταση της ακτινοβολίας

$dE$ , η ροή της ενέργειας των φωτονίων

$ds$ , το εμβαδόν της επιφάνειας από την οποία διέρχονται τα φωτόνια

$dt$ , ο χρόνος κατά τον οποίον μετρήθηκε η ροή

Η *απορροφηθείσα δόση*, εκφράζει το ποσό της ενέργειας που απορροφά μια ορισμένη μάζα υλικού, όταν εκτεθεί σε ηλεκτρομαγνητική ιονίζουσα ακτινοβολία. Ο μαθηματικός τύπος που την υπολογίζει, είναι ο εξής:

$$D = dE / dm$$

όπου:

$D$ , η απορροφηθείσα δόση

$dE$ , η μέση απορροφώμενη ενέργεια από υλικό στοιχειώδους όγκου

$dm$ , η μάζα του στοιχειώδους όγκου υλικού

Εδώ το κυριότερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μέση απορροφούμενη ενέργεια, της οποίας το μέγεθος υπολογίζεται από τον τύπο της έντασης της ακτινοβολίας. Μονάδα μέτρησης της ακτινοβολίας είναι το Gray, που ορίζεται ως η απορρόφηση 1 Joule ενέργειας από μάζα 1kg.

*Ρυθμός δόσης*, είναι ο αριθμός των Gray ενέργειας που απορροφούνται στη μονάδα του χρόνου.

Η *σχετική ισοδύναμη δόση*, εκφράζει την ποσότητα ακτινοβολίας η οποία, ανεξάρτητα του τύπου της, προκαλεί τα ίδια βιολογικά αποτελέσματα στον άνθρωπο, όπως 1cGray ακτινοβολίας X. Μονάδα μέτρησης της είναι το rem, που ισούται με τη δόση της ακτινοβολίας σε cGray επί τον συντελεστή ποιότητας QF. Στην πράξη, συχνά χρησιμοποιείται η μονάδα μέτρησης Sievert, με αναλογία:

$$1\text{Sv} = 100\text{rem}$$

## **3.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΩΣ ΜΕΘΟΔΟ**

### **3.2.1 Η ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΩΣ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Όπως έχει ήδη ειπωθεί, η ακτινοθεραπεία σπανίως χρησιμοποιείται ως αποκλειστική μέθοδος θεραπείας στις νεοπλασματικές νόσους. Ωστόσο, τα πνευμονικά καρκινώματα, χαρακτηρίζονται από μεγάλο διάστημα ανύπαρκτης συμπτωματολογίας, δίνοντας έτσι στην νόσο χρόνο, να εξελιχθεί και να αναπτυχθεί αρκετά, προτού γίνει εμφανής. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, τη στιγμή της διάγνωσης, οι πνευμονικοί όγκοι, να είναι ήδη ιδιαίτερα ανεπτυγμένοι, πράγμα που κάνει την χειρουργική εξαίρεση πολύ δύσκολη. Επιπλέον, οι περισσότερες περιπτώσεις πνευμονικής νεοπλασματικής νόσου, αφορούν όγκους μικρών διαστάσεων, οι οποίοι συχνά βρίσκονται σε δύσκολη τοποθεσία, με αποτέλεσμα ο καρκινικός όγκος να κρίνεται ανεγχείρητος. Για αυτούς τους λόγους, η ακτινοθεραπεία, συχνά αποτελεί την μοναδική μέθοδο για την ικανοποιητική αντιμετώπιση της νόσου, ειδικά όταν χορηγείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς κύκλους. Η ακτινοθεραπεία, μπορεί επίσης να αποτελέσει αποδοτική, αποκλειστική μέθοδο σε περιπτώσεις πρώιμων καρκινικών όγκων, χωρίς ιδιαίτερη ανάπτυξη, όταν ο όγκος είναι ακόμη σε μικρά στάδια.

### **3.2.2 ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Συνηθέστερα, η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται συνδυαστικά με άλλες μεθόδους, προκειμένου να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή αντιμετώπιση της καρκινικής εστίας, εκμεταλλευόμενοι όλα τα εργαλεία που διατίθενται. Μια χρήση της συνδυαστικά με τη χειρουργική εξαίρεση, είναι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Η μέθοδος αυτή, επιλέγεται συνήθως για μεγάλους όγκους, των οποίων οι διαστάσεις κάνουν δύσκολο το έργο των χειρουργών κατά την αφαίρεσή τους. Επιπλέον, προεγχειρητική ακτινοθεραπεία προτείνεται σε περιπτώσεις όγκων, οι οποίοι έχουν πιθανώς μικρότερες διαστάσεις, ωστόσο η τοποθεσία τους καθώς και ο ρυθμός ανάπτυξής τους, καθιστά επικίνδυνα πιθανή την εξάπλωση τους σε γειτονικές δομές οι οποίες πρέπει να

παραμείνουν ανέπαφες και να μην κινδυνεύουν από παράπλευρες βλάβες κατά τη χειρουργική επέμβαση της αφαίρεσης. Στόχος κατά την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, είναι η παύση της ανάπτυξης του καρκινικού όγκου και ει δυνατόν η σμίκρυνση του ίδιου. Με τον τρόπο αυτό καθιστάται ευκολότερο το έργο των χειρουργών και η αφαίρεση του όγκου γίνεται όχι μόνο πιο εύκολα, αλλά και με μεγαλύτερη ακρίβεια και σε μεγαλύτερο ποσοστό, αφήνοντας έτσι πίσω τις μικρότερες δυνατές ποσότητες, καρκινικών υπολειμμάτων.

### **3.2.3 ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Ακόμη και όταν γίνει προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και ακόμη και όταν η χειρουργική αφαίρεση γίνει με τον καλύτερο δυνατό τρόπο, πάντοτε ελλοχεύει η πιθανότητα να υπάρξουν υπολείμματα του καρκινικού όγκου. Η ύπαρξη των υπολλειμάτων αυτών, δημιουργεί τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου και επανεμφάνισης καρκινικής μάζας. Προκειμένου να θεωρηθεί μια θεραπεία ολοκληρωτική, πρέπει τα καρκινικά υπολλείματα να είναι ελάχιστα έως (ιδανικά) μηδαμινά. Η καταπολέμιση των καρκινικών υπολλειμάτων, γίνεται με την συνέχιση της θεραπείας και μετά την χειρουργική αφαίρεση, συνήθως υπό τη μορφή μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, εκτίθενται σε δέσμες ακτινοβολίας που έχουν ως στόχο την αδρανοποίηση και τη θανάτωση των καρκινικών υπολλειμάτων. Σε αυτή τη περίπτωση, η σημαντικότητα της ακτινοθεραπείας είναι κομβικής σημασίας, μιας και η αποφυγή υποτροπών και επανεμφάνισης αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στην βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης των ασθενών. Τόσο μετεγχειρητικά όσο και προεγχειρητικά, η ακτινοθεραπεία συχνά συνδυάζεται με χημειοθεραπεία προκειμένου να επιτευχθεί το βέλτιστο δυνατό αποτέλεσμα.

Ωστόσο, τα καρκινικά υπολλείματα, δεν αποτελούν την αποκλειστική ένδειξη για ανάγκη μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. Σε περίπτωση νόσου η οποία παρουσιάζει θετικούς λεμφαδένες, συνιστάται η αφαίρεση του καρκινικού όγκου, και στη συνέχεια η καταπολέμιση της λεμφαδενοπάθειας, με τη χρήση θεραπευτικών δέσμεων. Η επιτυχία της εν λόγω μετεγχειρητικής θεραπείας, εξαρτάται από την άμεση αντιμετώπιση της πάθησης, καθώς και από παράγοντες που αφορούν την ίδια την νόσο, όπως π.χ. η ένταση της συμπτωματολογίας (ασυμπτωματική λεμφαδενοπάθεια, απαντά καλύτερα στην ακτινοθεραπεία).

### **3.2.4 ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Ο συνδυασμός των μεθόδων ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας είναι πολύ σύνηθης. Οι δύο μέθοδοι συχνά χορηγούνται ως ζεύγος θεραπευτικής προσεγγίσεως, ή συνδυάζονται κατά την προεγχειρητική ή μετεγχειρητική περίοδο. Η βασική λογική πάνω στην οποία βασίζεται ο συνδυασμός των δύο αυτών μεθόδων είναι η εξής: Τα χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, στοχεύουν κυρίως στην παύση της κυτταρικής διαίρεσης, εμποδίζοντας έτσι την ανάπτυξη του καρκινικού όγκου. Ωστόσο υστερούν στην άμεση θανάτωση των καρκινικών κυττάρων, μιας και τα ίδια δεν δύνανται να τα καταστρέψουν. Η χρήση ακτινοβολίας, επικεντρώνεται κυρίως στην θανάτωση καρκινικών κυττάρων, εκμεταλλευόμενη το γεγονός πως η υψηλή μεταβολική

δραστηριότητα τους τα καθιστά πιο ακτινοευαίσθητα. Ωστόσο δεν υπάρχει άμεση επίδραση στον ρυθμό ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων, παρά παρατηρείται μείωση του ρυθμού ανάπτυξης του καρκινικού όγκου, μιας και εφόσον θανατώνονται κύτταρά του, τότε λιγότερα κύτταρα έχουν απομείνει για να αναδιπλασιασθούν. Ο ρυθμός με τον οποίον τα εναπομείναντα κύτταρα αυτά θα αναπτυχθούν όμως, μένει ανεπηρέαστος. Συνδυάζοντας τις δύο τεχνικές μαζί λοιπόν, δράττονται τα ευεργετικά αποτελέσματα και των δυο: Η χημειοθεραπεία παύει τον κυτταρικό κύκλο των καρκινικών κυττάρων, σταματώντας έτσι την ανάπτυξη του όγκου και ενώ ο όγκος στερείται της αναδιπλασιαστικής του ικανότητας, η ακτινοβολία θανατώνει τα κύτταρα, συρρικνώνοντας τον όγκο και κάνοντας τον πιο διαχειρίσιμο τόσο από τον οργανισμό του ασθενή, όσο και από τους χειρουργούς, σε περίπτωση που ο ασθενής υποβληθεί σε χειρουργική εξαίρεση. Αυτός ο συνδυασμός δρα με τους ίδιους σκοπούς με αυτούς που αναφέρθηκαν στην υποενότητα 3.2.2 και 3.2.3 ανάλογα με το εάν χρησιμοποιηθεί προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά. Παρά την αποδοτικότητα της μεθόδου καθώς και των καλύτερων αποτελεσμάτων που προσφέρει, η χρήση των δύο αυτών μεθόδων μαζί, συχνά εγκυμονεί κινδύνους, μιας και ο οργανισμός υποβάλλεται σε πολύ επιθετική θεραπευτική προσέγγιση και κινδυνεύει τόσο από τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας (υποενότητα 2.1.2) όσο και από τις παρενέργειες της ακτινοθεραπείας

### **3.2.5 ΠΙΘΑΝΕΣ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

Η επίδραση της ακτινοβολίας στη ζώσα ύλη δεν είναι ακίνδυνη. Είναι γνωστό πως ακόμη και σε διαγνωστικό επίπεδο, η έκθεση των βιολογικών ιστών, σε μεγάλες δόσεις ακτινοβολίας μπορεί να έχει ποικίλλες παρανέργειες. Κρίνοντας από την ισχύ των δεσμών της ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία, και συγκρίνοντας την ισχύ αυτή με αυτή των ακτινοδιαγνωστικών δέσμεων, γίνεται ευκόλως αντιληπτό πως οι πολλαπλάσιος ισχύος ακτινοθεραπευτικές δέσμες, επιφέρουν πολλαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης παρενεργειών.

Αν και όπως έχει προαναφερθεί, τα καρκινικά κύτταρα είναι πιο ακτινοευαίσθητα από τα φυσιολογικά, αυτό δεν σημαίνει πως τα φυσιολογικά κύτταρα παραμένουν ανεπηρέαστα από την έκθεση τους σε δέσμες ακτινοβολίας. Η υψηλοενεργειακή φύση μιας ακτινοθεραπευτικής δέσμης, επιφέρει μεγάλο φορτίο επιπτώσεων πάνω στα κύτταρα. Απαντώνται βλάβες σε πρωτεϊνικές αλυσίδες, βλάβες στις πλασματικές μεμβράνες, όμως κυριότερα απαντώνται βλάβες στους πυρήνες και το γενετικό υλικό των φυσιολογικών κυττάρων. Τα φυσιολογικά κύτταρα τα οποία είναι τα πιο ευάλωτα στην εμφάνιση παρενεργειών από την έκθεση σε ακτινοβολία, είναι τα κύτταρα αυτά που εντοπίζονται πέριξ και γειτονικά του καρκινικού όγκου που στοχεύεται με τη θεραπεία. Μάλιστα, όσο πιο μεταβολικώς ενεργή συμπεριφορά παρουσιάζουν, τόσο πιο ακτινοευαίσθητα θεωρούνται. Βάσει της αρχής αυτής, όργανα τα οποία αποτελούνται από πιο ακτινοευαίσθητα κύτταρα και βρίσκονται κοντά στην εστία που αποτελεί τον στόχο της ακτινοβολίας, θεωρούνται *Όργανα Υπό Κίνδυνο* και διεθνώς χαρακτηρίζονται ως *Organs At Risk* (ή OAR, ως συντομογραφία). Η σημαντικότητα του εκάστοτε OAR παίζει σημαντικό ρόλο στον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας, τόσο όσον αφορά την γωνία υπό την οποία θα ακτινοβοληθεί ο όγκος και όσον αφορά την δόση που θα στοχευθεί. Μερικές φορές, η ύπαρξη ενός σημαντικού OAR (λ.χ. Η καρδιά, ο νωτιαίος μυελός, οι γονάδες σε άτομα αναπαραγωγικής ηλικίας), θα ορίσει και τη

τεχνική ακτινοθεραπείας που θα προτιμηθεί.

Οι παρενέργειες που αφορούν βλάβες στα OARs, θεωρούνται ειδικές παρενέργειες και εξαρτώνται από το OAR που βλάπτεται, αλλά και από την έκταση της βλάβης που θα προκληθεί. Συγκεκριμένα στον πνεύμονα, τα σημαντικότερα OAR είναι ο ίδιος ο πνεύμονας (εκτός της περιοχής του καρκινικού όγκου), ο έτερος πνεύμονας, η καρδιά, τα μεγάλα αγγεία, το διάφραγμα, ο οισοφάγος και ο στόμαχος. Η ακριβής θέση του καρκινικού όγκου, ορίζει ποια OARs είναι τα πιο κρίσιμα κατά περίπτωση. Φερ' ειπείν, στην περίπτωση ενός καρκινικού όγκου κοντά στη πύλη του αριστερού πνεύμονα, ως Όργανα υπό κίνδυνο, θα θεωρηθούν η καρδιά, ο οισοφάγος, η αορτή και πιθανώς ο έτερος πνεύμονας, ανάλογα με την σχετική θέση του όγκου προς αυτόν, καθώς και η σπονδυλική στήλη, που στεγάζει τον νωτιαίο μυελό.

Οι παρενέργειες της ακτινοθεραπείας ωστόσο, δεν είναι μοναχά ειδικές. Υπάρχουν πιο γενικευμένες παρενέργειες, τις οποίες παρουσιάζουν συχνά ασθενείς, άσχετα με το σημείο το οποίο ακτινοβολείται. Χαρακτηριστικότερες των παρενεργειών αυτών, είναι παρενέργειες που σχετίζονται με το δέρμα. Η περιοχή της επιδερμίδας που βρίσκεται άνωθεν του ιστού που ακτινοβολείται, δέχεται μια ισχυρή δέσμη, χωρίς τη παραμικρή ενδιάμεση εξασθένηση, σε συστηματική βάση (συνήθως 5 φορές την εβδομάδα για 5-7 εβδομάδες στη περίπτωση ακτινοθεραπείας του πνεύμονα). Αυτή η επιβάρυνση του δέρματος προκαλεί παρενέργειες, με συχνότερες την αλωπεκία, την εμφάνιση ερυθρότητας και ξηρότητας της επιδερμίδας, την τοπική αύξηση της θερμοκρασίας και σπανιότερα, οιδήματα. Άλλες γενικευμένες παρενέργειες, έχουν να κάνουν με γενικευμένη αίσθηση κόπωσης, απώλεια της όρεξης, απώλεια βάρους και αναταραχές του γαστρεντερικού, όπως έμετος, ναυτία και διάρροια. Οι τελευταίες, εμφανίζονται πιο συχνά και σε μεγαλύτερο βαθμό, σε θεραπείες όπου η δέσμη αλληλεπιδρά με ιστό του γαστρεντερικού συστήματος.

Όσον αφορά τη σεξουαλική ζωή και την γονιμότητα, παρενέργειες του γενετικού συστήματος τείνουν να εμφανίζονται συχνότερα όταν υπάρχει απευθείας αλληλεπίδραση δέσμης και ιστού του αναπαραγωγικού συστήματος. Ωστόσο, κάποιες φορές παρατηρείται έλλειψη σεξουαλικής επιθυμίας, τόσο από άντρες όσο και από γυναίκες. Το πρόβλημα αυτό τείνει να υποχωρεί μετά το πέρας της θεραπευτικής διαδικασίας. Άλλα προβλήματα που σχετίζονται με το αναπαραγωγικό σύστημα είναι η εμφάνιση στυτικής δυσλειτουργίας και πόνος κατά την εκσπερμάτωση για τους άρρενες, και στένωση ή ξηρότητα του κόλπου για τις γυναίκες. Ωστόσο και αυτές οι παρενέργειες τείνουν να υποχωρούν μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας. Σχετικά με τον κίνδυνο μείωσης της γονιμότητας, αυτός εξαρτάται απόλυτα από το σημείο που γίνεται η θεραπεία, καθώς και το ποσό της δόσης που δυνητικά θα λάβουν οι γονάδες. Σε ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας και εάν κριθεί πως ο κίνδυνος εμφάνισης στειρότητας ή χαμηλής γονιμότητας, είναι σημαντικός, συνιστάται ή συλλογή και φύλαξη ωαρίων ή σπέρματος.

### **3.3 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΝΟΣ ΠΛΑΝΟΥ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

#### **3.3.1 ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΟΥΝΤΑΙ**

Από τη στιγμή που ένας ασθενής διαγνωσθεί με καρκίνο του πνεύμονα, πρέπει να ακολουθηθεί μια σειρά διαγνωστικών εξετάσεων, η οποία θα δώσει πληροφορίες σχετικά με την θέση του όγκου, τον ιστολογικό τύπο του, καθώς και το στάδιο της νόσου. Αρχικά πριν τη διάγνωση οφείλουν να υπάρχουν αιματολογικές εξετάσεις καρκινικών δεικτών, καθώς και μια απλή ακτινογραφία θώρακα. Σε περιπτώσεις σχετικά προχωρημένων νεοπλασιών, μια απλή ακτινογραφία θώρακα μπορεί να μαρτυρήσει τη θέση της εστίας στους πνεύμονες. Εάν η ακτινογραφία βγει αρνητική, αλλά οι καρκινικοί δείκτες παραμένουν σε ανησυχητικές τιμές, συνιστάται μια αξονική τομογραφία (Computed Tomography – CT) θώρακος. Εάν υπάρχει πράγματι καρκινικός όγκος, ένα CT scan θώρακος, μπορεί να εντοπίσει με αρκετά καλή ακρίβεια την νεοπλασματική εστία. Σε περίπτωση που ο όγκος είναι μικρών διαστάσεων ή πολύ αρχικού σταδίου, προκειμένου να γίνει ακριβής χαρτογράφηση του όγκου, μερικές φορές ακολουθεί μια PET-CT θώρακος, μια αξονική τομογραφία ποζιτρονικής εκπομπής, συνήθως με τη χρήση ραδιοσημασμένης γλυκόζης <sup>18</sup>F-FDG.

Η λήψη βιολογικού υλικού του όγκου, είναι σημαντική για τον προσδιορισμό του ιστολογικού τύπου του νεοπλασματος. Αυτό επιτυγχάνεται με μια βιοψία. Η ακριβής θέση του όγκου, είναι το κριτήριο βάσει του οποίου επιλέγεται η μέθοδος με την οποία θα ληφθεί η βιοψία. Για όγκους κοντά στο κέντρο του θώρακος, επιλέγεται συνήθως βρογχοσκόπηση ή μια πιο σύγχρονη τεχνική, η ενδοβρογχική υπερηχογραφία (Endobronchial Ultrasound Scan EBUS), μέσω της οποίας μπορεί να γίνει λήψη βιοψίας από τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου. Για όγκους οι οποίοι βρίσκονται σε πιο δύσβατη περιοχή, η βιοψία λαμβάνεται με θωρακοσκόπηση, η οποία αποτελεί διαγνωστική χειρουργική επέμβαση με ολική αναισθησία. Μετά τη λήψη της βιοψίας και τον προσδιορισμό του ιστολογικού τύπου και τη σταδιοποίηση του όγκου, γίνεται ενημέρωση του ασθενούς και ο θεράπωντας ιατρός, τον ενημερώνει για τις θεραπευτικές επιλογές που έχει μπροστά του.

#### **3.3.2 ΕΠΙΛΟΓΗ ΠΕΡΙΟΧΗΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΣΗΣ**

Εάν η φύση του όγκου το συνιστά και ο ιατρός με τον ασθενή συμφωνήσουν στην επιλογή αυτή, ο ασθενής θα υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Η κάθε περίπτωση νεοπλασίας απαιτεί τον σχεδιασμό εξατομικευμένου πλάνου, μιας και παράμετροι όπως οι φυσικές διαστάσεις του ασθενούς (βάρος, ύψος), η ηλικία και το φύλο του, η μορφολογία της ανατομικής περιοχής εντόπισης του όγκου καθώς και το μηχάνημα που θα χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία, όλες επηρεάζουν τη μέθοδο και τη συχνότητα υπό την οποία θα χορηγηθεί η επιλεγμένη δόση.

Η μορφολογία των καρκινικών όγκων, είναι όπως προαναφέρθηκε, συχνά ανοργάνωτη και άμορφη. Σπάνια κακοήθεις όγκοι παρουσιάζουν ομαλή φυσιολογία. Αυτό καθιστά τον υπολογισμό της απαιτούμενης ελάχιστης δόσης, για μια πιο επιτυχημένη

ακτινοθεραπεία, πιο δύσκολο. Η δυσκολία αυτή, πηγάζει από το γεγονός πως τα καρκινικά κύτταρα, σε έναν ανομοιομορφο όγκο, καθιστούν αδύνατη την ομοιομορφη απόδοση δόσης ακτινοβολίας, σε κάθε ένα εκ των κυττάρων. Επίσης, γίνεται αδύνατη η μη ακτινοβόληση υγιών ιστών που βτίζονται γύρω και πέριξ του καρκινικού όγκου. Σαν αποτέλεσμα, η καλύτερη λύση είναι η εύρεση μιας περιοχής ακτινοβόλησης, η οποία περιλαμβάνει τον καρκινικό όγκο και η ακτινοβόληση της περιοχής αυτής με δέσμη τόσο ισχυρή, ούτως ώστε η δόση που αποδίδεται στον όγκο, για κάθε γωνία ακτινοβόλησης και για κάθε εξασθένιση της πρόσπτωσης δέσμης, να είναι τόση, ώστε να προκαλέσει τη μέγιστη θανάτωση καρκινικών κυττάρων, με παράλληλα, την μικρότερη δυνατή επιβάρυνση των πέριξ υγιών ιστών με ακτινοβολία.

Υπάρχουν πολλές διαφορετικές παράμετροι που επηρεάζουν την επιλογή της περιοχής ακτινοβόλησης. Η απεικονιστική εικόνα του όγκου, η κλινική του εικόνα, ο ιστολογικός τύπος, καθώς και πιθανά σφάλματα λόγω κίνησης μεγάλων δομών (μεγάλα αγγεία, όργανα) αλλά και το βέβαιο συστηματικό σφάλμα που εμφανίζεται λόγω των πολλαπλών τοποθετήσεων του ασθενούς, κατά τη διάρκεια της θεραπείας του, όλα αποτελούν παράγοντες, που πρέπει να ληφθούν υπ'όψιν. Σε κάθε "επίπεδο" του σχεδιασμού της περιοχής θεραπείας, λαμβάνεται υπ'όψιν ένας παράγοντας επιπλέον, από το προηγούμενο. Τα τέσσερα (4) βασικά επίπεδα σχεδιασμού, είναι τα GTV, CTV, ITV και PTV:

- *GTV (Gross Tumor Volume)*: Ορίζεται, ως οι απεικονιστικά προσδιορισμένες διαστάσεις του όγκου. Με την συλλογική εικόνα από όλες τις απεικονιστικές εξετάσεις στις οποίες υπόκεινται ο ασθενής, προκύπτει μια συνολική εκτίμηση των απεικονιστικά ορατών διαστάσεων του όγκου.
- *CTV (Clinical Target Volume)*: Το CTV είναι μια εκτίμηση των πραγματικών διαστάσεων του όγκου, βάσει της απεικονιστικής και κλινικής του εικόνας. Το GTV αντιστοιχεί σε έναν βέβαιο ελάχιστο όγκο που καταλαμβάνεται από καρκινικά κύτταρα. Η περιορισμένη διακριτική ικανότητα των απεικονιστικών μηχανημάτων ωστόσο, αφήνει να εννοηθεί πως οι πραγματικές διαστάσεις της καρκινικής μάζας είναι πιθανώς μεγαλύτερες. Ο ακριβής προσδιορισμός των πραγματικών διαστάσεων, είναι πολύ δύσκολος έως και απίθανος. Ωστόσο, ο ιστολογικός τύπος του όγκου καθώς και η γενικότερη κλινική εικόνα του ασθενούς (αιματολογικός έλεγχος, καρκινικοί δείκτες, συμπτώματα) μπορούν να προσδιορίσουν με αυξημένη ακρίβεια, το πιθανό μοτίβο ανάπτυξης του καρκινικού όγκου, δίνοντας έτσι μια σαφέστερη εικόνα για τον πραγματικό όγκο που καταλαμβάνει η νεοπλασία. Η εμπειρία του θεράποντα ιατρού, συνεισφέρει στον ακριβέστερο προσδιορισμό της νεοπλασματικής μάζας.
- *ITV (Internal Target Volume)*: Η θέση ενός καρκινικού όγκου, σπάνια είναι περιορισμένη σε ένα συγκεκριμένο σημείο, εντός της ανατομικής περιοχής, όπου αναπτύσσεται. Κινήσεις του οργάνου που στεγάζει τον όγκο ή οργάνων και μεγάλων δομών που περιβάλουν την περιοχή εντόπισής του, μετακινούν τον όγκο και τον εκτρέπουν από τη θέση ακτινοβόλησης. Σε ένα όργανο όπως ο πνεύμονας αυτές οι κινήσεις είναι επικρατές μιας και πέραν της κίνησης του ίδιου του πνεύμονος, γειτονικές δομές όπως το μυοκάρδιο, ο οισοφάγος, η

αορτή, η άνω και κάτω κοίλη φλέβα, καθώς και ο στόμαχος και το διάφραγμα κινούνται διαρκώς και η παύση της κίνησης αυτής είναι ή αδύνατη (π.χ. Καρδιά, μεγάλα αγγεία) ή δυνατή για πολύ μικρά χρονικά διαστήματα (λ.χ. Κατακράτηση της αναπνοής για εμπόδιση κινήσεων του πνεύμονα και του διαφράγματος). Σε περιπτώσεις τέτοιων όγκων λοιπόν, οι κινήσεις αυτές καθώς και το πόσο επηρεάζουν την στασιμότητα του όγκου, λαμβάνονται υπ'όψιν κατά τον σχεδιασμό της περιοχής ακτινοβολίας. Η θέση του όγκου, καθορίζει το κατά πόσο επηρεάζουν την στασιμότητά του οι κινήσεις του εκάστοτε οργάνου και μέσω υπολογισμών, δίνεται ένα εσωτερικό όριο σφάλματος που οφείλεται σε οργανικές κινήσεις, γνωστό ως IM (Internal Margin cc. of error). Η προσάρθρωση του IM στις διαστάσεις του CTV, μας δίνει το νέο σαφέστερο όριο, γνωστό ως ITV.

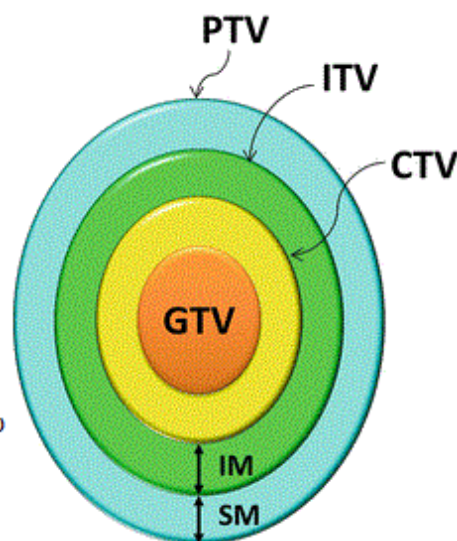
- **PTV (Planning Target Volume):** Εφόσον ορισθεί το ITV, ένας τελευταίος παράγοντας που οφείλει να ληφθεί κατά νου, είναι τα σίγουρα σφάλματα τοποθέτησης. Αυτά αποτελούν το σύνολο των μικρών αποκλίσεων κατά την επανειλημμένη τοποθέτηση του ασθενή κατά τις συνεδρίες θεραπείας. Επισημαίνεται πως ένας σύνηθης ακτινοθεραπευτικός κύκλος, μπορεί να αποτελείται ακόμη και από 30-35 συνεδρίες. Αυτό σημαίνει πως οι τεχνολόγοι ακτινοθεραπευτές, θα κληθούν να τοποθετήσουν τον ίδιο ασθενή, την ίδια ακριβή θέση, πιθανώς ακόμη και 30-35 φορές. Η οποιαδήποτε πιθανή απόκλιση στην τοποθέτηση του ασθενούς, ακόμη και της τάξεως των λίγων χιλιοστών μπορεί να σημαίνει την διαφορά μεταξύ ολοκληρωτικής και μερικής επιτυχίας. Ως μια επιπλέον δικλείδα προστασίας από τα, αναπόφευκτα σχεδόν, σφάλματα αυτά είναι ο υπολογισμός ενός ορίου σφάλματος που θα εντοπισθεί κατά το set-up (τοποθέτηση) του ασθενούς. Το όριο αυτό ονομάζεται SM (Setup Margin cc. of error) και η προσάρθρωσή του στο ITV, μας δίνει το τελικό επίπεδο της περιοχής ακτινοβολίας, το PTV.

**GTV:** Ο απεικονιστικά επιβεβαιωμένος όγκος, ο οποίος καταλαμβάνεται από καρκινική μάζα

**CTV:** Ο ακριβέστερος προσδιορισμός του πραγματικού όγκου που καταλαμβάνει η καρκινική μάζα, βάσει της κλινικής εικόνας και του ιστολογικού της τύπου

**ITV:**  $GTV + IM$  (Internal Margin, όριο σφάλματος λόγω εσωτερικών κινήσεων οργάνων)

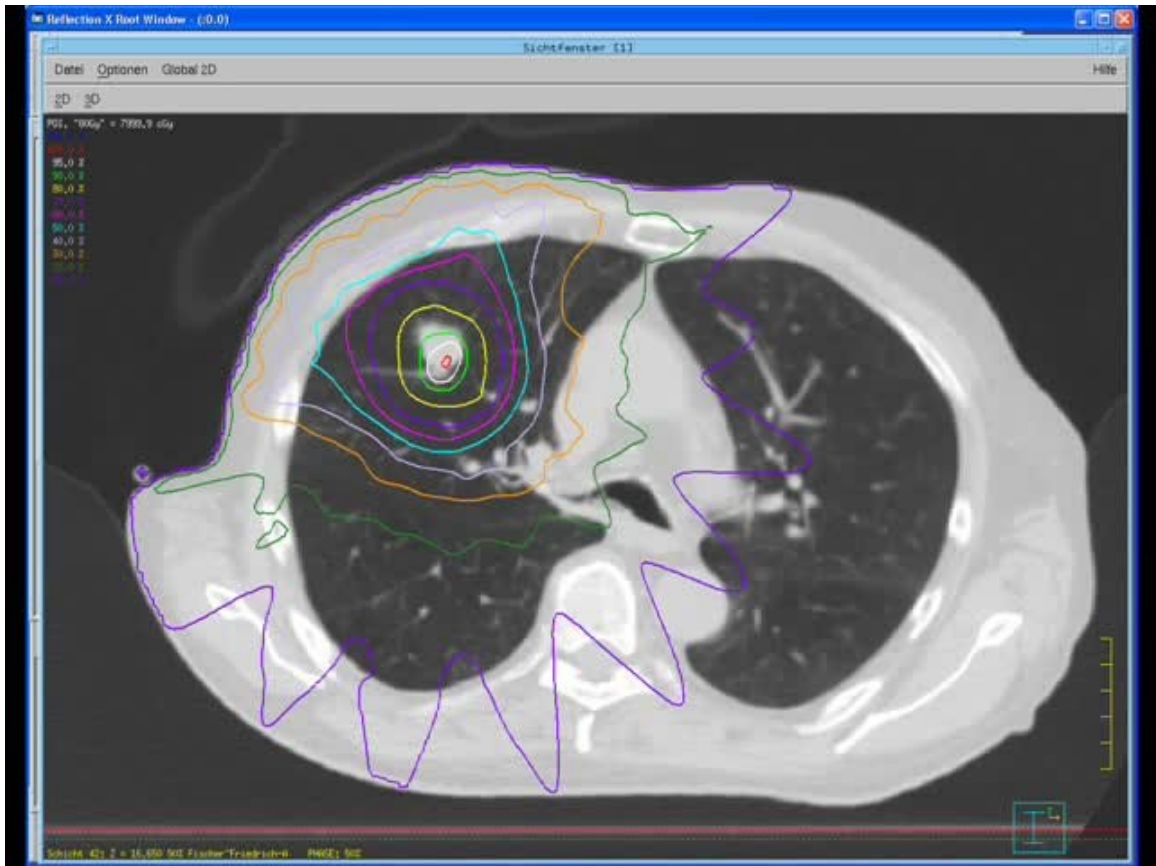
**PTV:**  $ITV + SM$  (Setup Margin, όριο σφάλματος λόγω set-up)



Εικόνα 4: Σχέσεις GTV-CTV-ITV-PTV



Όπως γίνεται αντιληπτό, στον σχεδιασμό ενός ακτινοθεραπευτικού πλάνου, πρέπει να λαμβάνονται όλα τα δυνατά βήματα, ούτως ώστε όλος ο όγκος να ακτινοβοληθεί με το ελάχιστο ποσό ακτινοβολίας που απαιτείται για τη μέγιστη δυνατή θανάτωση των καρκινικών κυττάρων. Όμως δεν απαιτείται η ίδια απόδοση δόσης σε όλη την επιφάνεια του όγκου. Αυτό οφείλεται, τόσο στη πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων σε κάθε διαμέρισμα του περιβάλλοντος του όγκου, καθώς και στην ανομοιόμορφη δομή που παρουσιάζουν συνήθως οι κακοήθειες. Κατά τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας λοιπόν, είναι σημαντικό να υπάρχει μια εικόνα της ελάχιστης δόσης που θα δεχτούν οι δομές που πρόκειται να ακτινοβοληθούν, τόσο εάν είναι κομμάτι του όγκου, ή πέρα υγιείς ιστοί. Αυτό επιτυγχάνεται με τη χρήση προγραμμάτων, που μπορούν να δώσουν ένα προσδιορισμό της ελάχιστης δόσης ανα περιοχή, πάνω σε απεικονιστική εικόνα. Αυτό επιτυγχάνεται ορίζοντας τις παραμέτρους της θεωρητικής δέσμης που θα χρησιμοποιηθεί (δόση, ενέργεια, γωνία, τύπος δέσμης). Βάσει των δεδομένων αυτών, τα προγράμματα αυτά σχεδιάζουν γραμμές διαφορετικών χρωμάτων, με κάθε χρώμα να αντιστοιχεί σε ένα ελάχιστο ποσό δόσης. Οι περιοχές που περικλύονται από γραμμή του εκάστοτε χρώματος, θα δεχθούν τουλάχιστον αυτό το ποσό δόσης που ορίζει το χρώμα της γραμμής. Οι γραμμές αυτές, ονομάζονται *ισοδοσιακές γραμμές* και συνεισφέρουν σημαντικά στον υπολογισμό του ποσοστού επιτυχίας της σχεδιαζόμενης ακτινοθεραπείας, αλλά και των κινδύνων που πιθανώς εγκυμονεί η ακτινοβολία των γύρω υγιών ιστών. Σε περίπτωση που μια ισοδοσιακή γραμμή απαγορευτικά υψηλής δόσης, περικλύει κάποιο OAR, απαιτείται επανασχεδιασμός του πλάνου θεραπείας μιας και το ρίσκο που συνοδεύει το παρόν πλάνο είναι υπερβολικά μεγάλο.



Εικόνα 5: Παράδειγμα ισοδοσιακών γραμμών σε πλάνο θεραπείας στον δεξιό πνεύμονα σε εγκάρσιο επίπεδο

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΝΟΣ ΠΛΑΝΟΥ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

### 4.1.ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΥ ΠΛΑΝΟΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ένας από τους κομβικότερους παράγοντες, για την διαβεβαίωση της επίτευξης του επιθυμητού θεραπευτικού αποτελέσματος, είναι η ορθή επαναληψιμότητα στην απόδοση της δόσης στον όγκο στόχο, σε κάθε μία ακτινοθεραπευτική συνεδρία. Ωστόσο, ο τεχνολόγος ακτινοθεραπευτής που θα κλιθεί να επανατοποθετήσει τον ασθενή σε ακριβώς την ίδια θέση για φορές, ισάριθμες των ακτινοθεραπευτικών συνεδριών, δεν είναι παρά ένας άνθρωπος, πράγμα που καθιστά την εμφάνιση αποκλίσεων (πολλές φορές ακόμη και της τάξης των εκατοστών) σχεδόν βεβαιότητα. Επίσης, συνήθως ένας ασθενής θα τοποθετηθεί από περισσότερους του ενός τεχνολόγους, πράγμα που κάνει την εμφάνιση σφαλμάτων ακόμη πιο αναπόφευκτη. Για να περιορισθεί η εμφάνιση τέτοιων σφαλμάτων, χρησιμοποιείται λαμβάνεται ένας αριθμός μέτρων, όπως η χρήση συστημάτων ακινητοποίησης, η τοποθέτηση “σημείων”

στο σώμα του ασθενούς καθώς και “συντεταγμένες” που προσδιορίζουν την ακριβή θέση της ακτινοθεραπευτικής τράπεζας, στον χώρο.

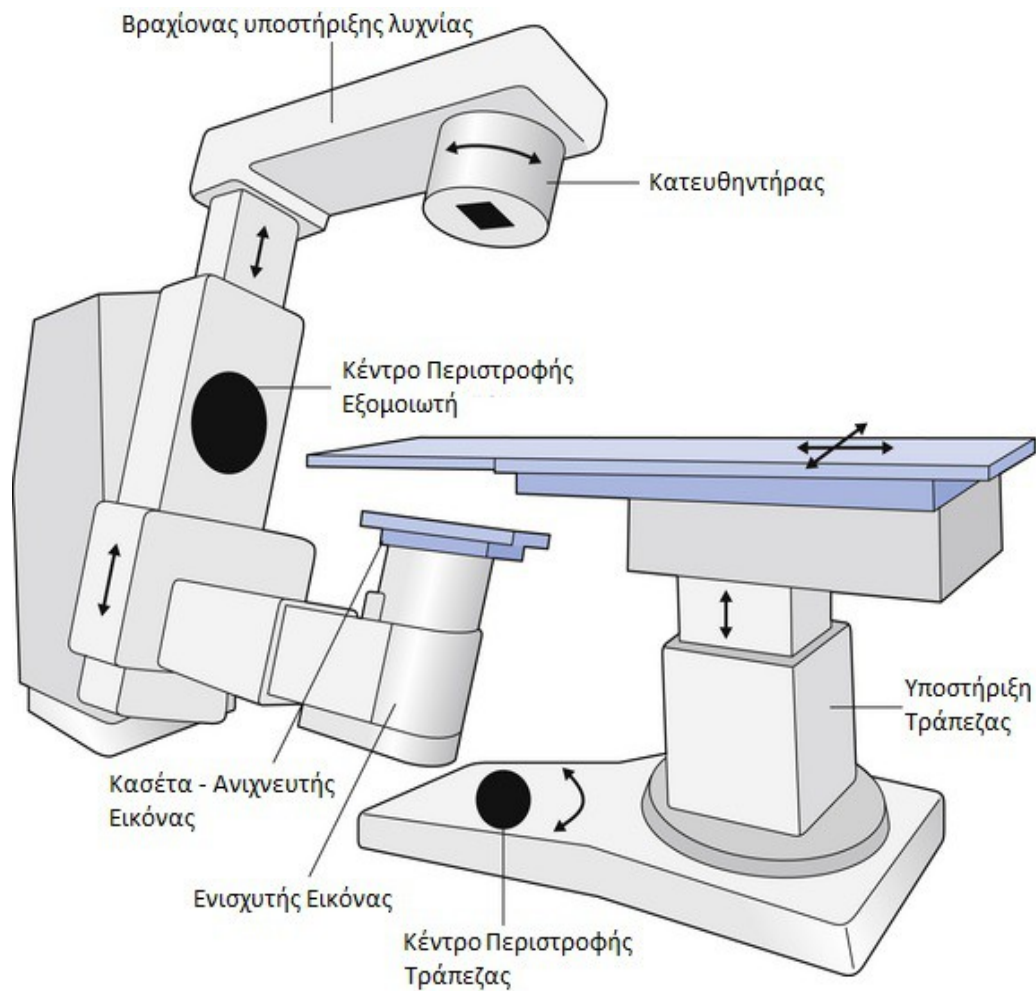
Η επιλογή των συντεταγμένων της τράπεζας, των συστημάτων ακινητοποίησης που θα χρησιμοποιηθούν, εάν αυτά χρησιμοποιηθούν καθώς και η τοποθέτηση των σημείων στο σώμα του ασθενή, γίνονται κατά τη διαδικασία εξομοίωσης.

## **4.2.ΕΞΟΜΟΙΩΣΗ**

### **4.2.1.ΚΛΑΣΣΙΚΟΙ ΕΞΟΜΟΙΩΤΕΣ**

Πριν από την πραγματοποίηση της ακτινοθεραπευτικής πράξης, ο ασθενής πρέπει πρώτα να υποβληθεί σε εξομοίωση (Simulation), προκειμένου ο ιατρός να προχωρήσει σε σχεδιασμό της ακόλουθης θεραπείας. Η εξομοίωση, είναι η διαδικασία εκείνη κατά την οποία λαμβάνονται όλα τα δεδομένα– πληροφορίες που θα καταστήσουν την υλοποίηση της ακτινοθεραπείας εφικτή.

Στα πρώτα χρόνια της ακτινοθεραπείας, η διαδικασία της εξομοίωσης, γίνονταν με την χρήση ακτινοσκοπικών μηχανημάτων, που πλέον ονομάζονται κλασσικοί εξομοιωτές. Τα μηχανήματα αυτά, έχουν την ίδια γεωμετρία με το μηχάνημα ακτινοθεραπείας (γραμμικός επιταχυντής) ούτως ώστε να γίνεται δυνατή η μεταφορά των διαστάσεων και των συντεταγμένων του χώρου, μεταξύ των δύο μηχανημάτων. Στη διάρκεια μιας κλασσικής εξομοίωσης, εφαρμόζεται με ακρίβεια ο σχεδιασμός της ακτινοθεραπείας και απεικονίζεται η ακτινοβολούμενη έκταση. Πριν την έναρξη της εξέτασης τοποθετούνται με μαρκαδόρο τρία σημάδια στο δέρμα του ασθενή με βάση τα φωτεινά λέιζερ που βρίσκονται στους τοίχους του δωματίου. Αυτά τα σημάδια ορίζουν το λεγόμενο σημείο «user origin» και είναι πολύ σημαντικά για τη σωστή τοποθέτηση του ασθενή πριν τη θεραπεία. Όργανα τα οποία παρεμβάλλονται στη δέσμη, ανάλογα με την εκάστοτε ακτινοβολούμενη περιοχή, πρέπει να σκιαγραφούνται, ώστε οι διαστάσεις τους και οι σχέσεις τους με τους όγκους-στόχους να είναι σαφείς. Κάθε μάζα που είναι ορατή ή ψηλαφητή (καθώς και η ουλή από την εγχειρητική τομή), σημειώνεται με ακτινοσκοπικό υλικό (π.χ σύρμα). Με βάση το σχεδιασμό γίνονται οι αναγκαίες μετατοπίσεις της δέσμης και οι απαραίτητες διορθώσεις.



Εικόνα 6: Τα κύρια μέρη ενός Κλασσικού Εξομοιωτή

#### 4.2.2. CT ΕΞΟΜΟΙΩΣΗ

Πολλές ανατομικές περιοχές του σώματος ωστόσο, αποτελούνται από μεγάλη ποικιλία ιστών, με διαφορετική ακτινοσκιερότητα και συχνά έντονη και ακούσια κινητική. Τέτοιες περιοχές είναι η θωρακική κοιλότητα, καθώς και η κοιλιακή χώρα. Για τον καλύτερο προσδιορισμό τυχόν νεοπλασματικών εστιών, στις περιοχές αυτές, η χρήση τρισδιάστατων εικόνων, προσφέρει μεγαλύτερη ακρίβεια, καθώς και σαφήνεια για την σχέση όγκου-στόχου και γύρω OAR. Αυτό κατ' επέκτασιν, οδηγεί σε ακριβέστερο σχεδιασμό και τοποθέτηση του ασθενούς, για το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για μια τρισδιάστατη απεικόνιση και εξομοίωση των περιοχών αυτών, είναι η αξονική τομογραφία.

Στο όργανο του πνεύμονα, η διαδικασία αυτή, πραγματοποιείται, στην πλειονότητα των

περιπτώσεων, μέσω αξονικής τομογραφίας. Η αξονική εξομοίωση (CT sim) είναι επιπρόσθετη της οποιασδήποτε άλλης διαγνωστικής αξονικής τομογραφίας που τυχόν είναι διαθέσιμη και αποτελεί τη βάση του σχεδιασμού θεραπείας. Οι εικόνες που προκύπτουν καθώς και σε συνδυασμό με εικόνες που έχουν ληφθεί από άλλες απεικονιστικές τεχνικές (μαγνητική τομογραφία, PET κτλ.) στην ίδια ανατομική περιοχή, χρησιμοποιούνται αργότερα από τον ακτινοθεραπευτή ογκολόγο για τον εντοπισμό και καθορισμό τόσο του όγκου στόχου όσο και των υγιών γειτονικών ιστών.

Μια CT εξομοίωση, δεν μπορεί να γίνει σε έναν οποιονδήποτε αξονικό τομογράφο. Απαιτούνται ειδικές και επιπρόσθετες παράμετροι, προκειμένου να είναι δυνατή η εκτέλεση μιας CT εξομοίωσης σε έναν τομογράφο. Οι κύριες διαφορές μεταξύ ενός συμβατικού αξονικού και ενός CT εξομοιωτή, είναι οι ακόλουθες:

- Οι CT εξομοιωτές, στερούνται της κοίλης κλίνης που συναντάται στους κλασσικούς αξονικούς τομογράφους. Αντ' αυτής, έχουν επίπεδες τράπεζες, ταυτόσημες των επιφανειών μιας τράπεζας γραμμικού επιταχυντή. Πέραν τούτου, οι επίπεδες τράπεζες επιτρέπουν και την τοποθέτηση και στήριξη συστημάτων ακινητοποίησης.
- Στο δωμάτιο όπου γίνεται η εξομοίωση, στους τοίχους και το ταβάνι υπάρχουν φωτεινά λείζερ, σε σημεία με ίδιες από τον ασθενή γεωμετρικές αποστάσεις, όπως οι φωτεινές ενδείξεις των γραμμικών επιταχυντών.
- Συχνά, οι αξονικοί εξομοιωτές, παρουσιάζουν μεγαλύτερο πεδίο ακτινοβολίας (**Scan Field Of View – SFOV**), δηλαδή το άνοιγμα του αξονικού τομογράφου, είναι μεγαλύτερο από αυτό ενός κλασσικού διαγνωστικού CT scanner. Ο λόγος για την επιλογή αυτή, είναι πρακτικός μιας και έτσι είναι δυνατή η “είσοδος” του ασθενή στον χώρο ακτινοβολίας του εξομοιωτή, μαζί με τα συστήματα ακινητοποίησης που θα επιλεγθούν.



*Εικόνα 7: Αριστερά: Αξονικός τομογράφος εξομοίωσης Philips. Δεξιά: Συμβατικός αξονικός τομογράφος Siemens Somatom*

#### **4.2.3.ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΑΚΙΝΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ**



*Εικόνα 8: Αριστερά: Breastboard με υποστήριξη αγκώνων και μπάρες. Δεξιά: Breastboard 4 βάσεων*

Ένα πολύ σημαντικό κομμάτι για τον παράγοντα της επαναληψιμότητας της ακτινοθεραπείας είναι η σωστή ακινητοποίηση του ασθενούς . Κατά την διάρκεια της εξομοίωσης διαμορφώνονται εξατομικευμένα συστήματα ακινητοποίησης για τον περιορισμό της ακούσιας κίνησης του ασθενή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κάποια από αυτά τα συστήματα ακινητοποίησης μπορεί να είναι οι μάσκες προσώπου ειδικά φτιαγμένες για τον εκάστοτε ασθενή ή συστήματα ακινητοποίησης για το σώμα (π.χ.

breastboard) ή και σημείωση οδηγών σημείων στο δέρμα με ακτινοσκοπική μελάνη (π.χ. φουξίνη) για να εξασφαλιστεί η επαναληψιμότητα τοποθέτησης στην ορθή θέση.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία πνεύμονος, πάντοτε τοποθετούνται σε breastboard. Το σύστημα αυτό δίνει την δυνατότητα ανύψωσης του κορμού του ασθενούς με ρυθμιζόμενη κλίση. Ένα από τα σημαντικότερα βήματα για την σωστή ακτινοβολία των πνευμόνων, είναι η απομάκρυνση των χεριών από τον θώρακα. Τα breastboard δίνουν μια ποικιλία μεθόδων για την επίλυση του ζητήματος αυτού, όπως μπάρες από όπου κρατιέται ο ασθενής ή πολλαπλές βάσεις για στήριξη των άνω άκρων στις αρθρώσεις (αγκώνες, καρπούς). Η τοποθέτηση των χεριών εκτός του πεδίου ακτινοβολίας, προστατεύει τα ίδια τα άνω άκρα από περιττή επιβάρυνση τους με ακτινοβολία, καθώς και εξασφαλίζει την ενεμπόδιση χορήγηση της δόσης στον όγκο στόχο, χωρίς την εξασθένηση της δέσμης από την αλληλεπίδρασή της με τους ιστούς των άνω άκρων. Επίσης, οι βάσεις αυτές παρέχουν την δυνατότητα, λύγισης των γονάτων υπο συγκεκριμένη κλίση, ούτως ώστε να μην αλλάζει γεωμετρία των σπλαχνικών οργάνων ανά συνεδρία. Το υλικό το οποίο χρησιμοποιείται για την κατασκευή των breastboard, καθώς και άλλων παρόμοιων συστημάτων ακινητοποίησης, είναι πάντα ακτινοδιαπερατό και ελαφρύ (συνήθως ανθρακόνημα) κάνοντάς τα έτσι πρακτικά “αόρατα” για τις θεραπευτικές δέσμες αλλά και εύκολα στη μεταφορά, μεταχείριση και αποθήκευσή τους.

Κατά την επιλογή του breastboard (η οποία γίνεται από τον θεράποντα ιατρό κατά την εξομοίωση), γίνεται καταγραφή στη κάρτα του ασθενούς, όλων των παραμέτρων και των συντεταγμένων που θα επιλεγθούν καθώς και ο τύπος του breastboard που επιλέχθηκε. Αυτό εξασφαλίζει την τοποθέτηση του ασθενούς στην ίδια ακριβώς θέση με αυτή της εξομοίωσης, τουλάχιστον όσον αφορά το ύψος και την κλίση του κορμού καθώς και των άνω άκρων.

#### **4.2.4. Η ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΤΗΣ CT ΕΞΟΜΟΙΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ**

Πριν την μεταφορά του στο μηχάνημα εξομοίωσης, ο ασθενής πρέπει πρώτα να υποβληθεί σε κλινική εξέταση από τον ειδικό ακτινοθεραπευτή, με μελέτη του ιστορικού, εκτίμηση των ειδικών εξετάσεων και πιθανή συνταγογράφηση φαρμακευτικών σκευασμάτων. Η χορήγηση των εν λόγω σκευασμάτων μπορεί να γίνει για βελτίωση της γενικής κατάστασης του ασθενούς ή με στόχο την ενίσχυση της δράσης της ακτινοβολίας.

Κατά τη διάρκεια της εξομοίωσης, ο ασθενής θα πρέπει να παραμένει ακίνητος στην ίδια θέση για μεγάλο χρονικό διάστημα (60 - 90 min ), προκειμένου να ληφθεί το ορθό



πλάνο θεραπείας. Το έργο αυτό, είναι έτι δυσκολότερο στη θωρακική κοιλότητα, η οποία λόγω της μεγάλης ποικιλίας ιστών που απαντώνται σε αυτή, χρήζει μεγάλης λεπτομέρειας. Στις περιπτώσεις που ο ασθενής αδυνατεί να παραμείνει ακίνητος στην ίδια θέση για τόσο μεγάλο χρονικό διάστημα, του προτείνεται χορήγηση ακεταμινοφαίνης (Tylenol), ή το σύνηθες φάρμακό για τον πόνο που ο ίδιος λαμβάνει, πριν την εξομοίωσή. Επιπλέον, στην περίπτωση άγχους για την παρακείμενη εξομοίωση, μπορεί να λάβει φαρμακευτική αγωγή κατόπιν συμβουλής από τον ιατρό του.



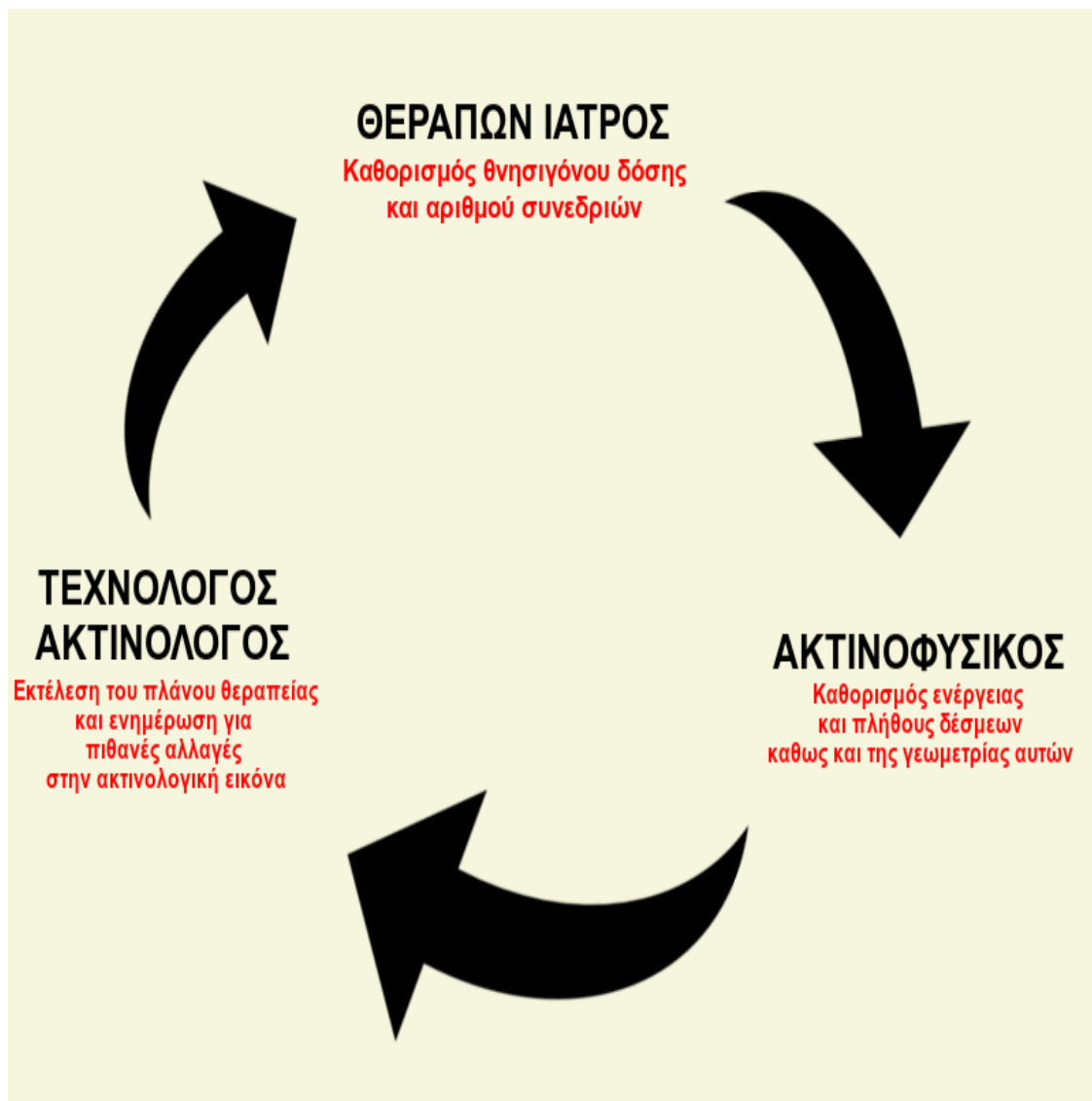
*Εικόνα 9: Παράδειγμα ενός απλού τατουάζ με ακτινοσκοπερή μελάνη*

Στον αξονικό εξομοιωτή, θα ακολουθηθεί μία διαδικασία παρόμοια με αυτή των κλασικών εξομοιωτών: ορίζεται το user origin με γνώμονα τα φωτεινά λείζερ που υπάρχουν στους τοίχους του δωματίου και, αν κριθεί απαραίτητο, γίνεται σκιαγράφιση ορισμένων οργάνων ή αγγείων. Βάσει των εικόνων που προκύπτουν, γίνεται η τοποθέτηση σημαδιών όπως ακτινοσκοπερά τατουάζ (μελάνη φουξίνης) ή “markers” όπως μεταλλικά σφαιρίδια σε τσιρότο. Αυτά τα σημάδια τοποθετούνται ως οδηγοί για την τοποθέτηση του ασθενούς κατά τις θεραπευτικές συνεδρίες.

Στην συνέχεια ακολουθεί ο σχεδιασμός θεραπείας από τη συνεργασία τόσο του ογκολόγου ακτινοθεραπευτή όσο και του ακτινοφυσικού . Στόχος είναι η χορήγηση της μέγιστης επιθυμητής δόσης στην νόσο και της ελάχιστης δυνατής στους υγιείς ιστούς. Με βάση αυτόν τον γνώμονα, θα γίνει αργότερα και η επιλογή της μεθόδου θεραπείας που θα ακολουθηθεί. Ο ιατρός καθορίζει τη συνολική δόση ακτινοβολίας που θα χορηγηθεί καθώς και τον αριθμό των συνεδριών που αυτή θα ολοκληρωθεί. Ο



ακτινοφυσικός καθορίζει τη ενέργεια των δεσμών ακτινοβολίας που θα χρησιμοποιηθεί, το πλήθος αυτών και τη βέλτιστη γεωμετρία των πεδίων γύρω από το σώμα του ασθενή. Ο τεχνολόγος ακτινολόγος, αναλαμβάνει το έργο της εκτέλεσης του πλάνου θεραπείας σε κάθε συνεδρία καθώς και της ενημέρωσης του θεράποντα ιατρού για οποιαδήποτε ημερίσια αλλαγή μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια του θεραπευτικού κύκλου.



*Εικόνα 10: Ο κύκλος συνεργασίας των τριών κύριων ειδικοτήτων στον χώρο της ακτινοθεραπείας*

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

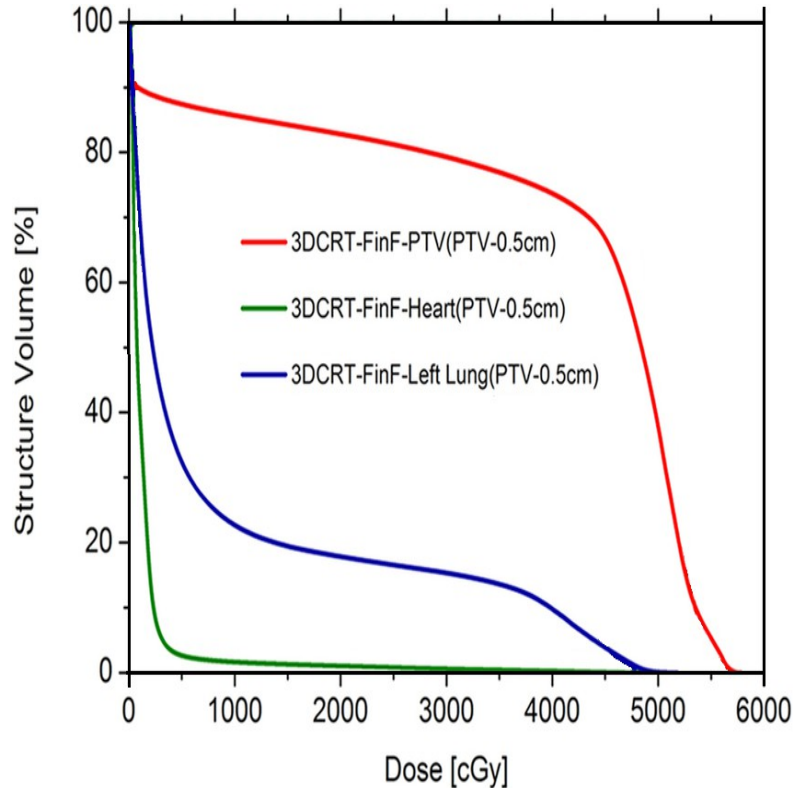
#### **5.1.ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ**

Αν και οι γραμμικοί επιταχυντές έχουν εξελιχθεί σε μεγάλο βαθμό, από την πρώτη εμφάνισή τους το 1972 (για γραμμικούς επιταχυντές φωτονίων Χ), οι σύνθετες και πολλαπλές ανάγκες για θεραπείες νεοπλασιών, ωθούν την επιστημονική κοινότητα να δημιουργήσει πιο σύγχρονα και προσεγμένα μηχανήματα, συχνά εκμεταλλευόμενοι νέες πηγές ενέργειας για την εναπόθεση δόσης στους ιστούς του όγκου στόχου.

Οι κύριοι γνώμονες ανάπτυξης νέων μεθόδων θεραπείας μα και θεραπευτικής προσέγγισης, είναι η μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος, με παράλληλη προστασία και μη περιττή ακτινοβολή των γύρω υγείων ιστών. Αυτό επιτυγχάνεται τόσο με την καθοδήγηση των δέσμεων ενός LINAC, μέσω ενός πιο προσεγμένου και αναλυτικού πλάνου θεραπείας, όσο και με την μεταβολή της χορήγησης της δέσμης, βασιζόμενη σε ορισμένους ελεγχόμενους παράγοντες.

##### **5.1.1.ΤΡΙΣΔΙΑΣΤΑΤΗ ΚΑΙ ΤΕΤΡΑΔΙΑΣΤΑΤΗ ΣΥΜΜΟΡΦΟΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ – 3D/4D CRT**

Μια ακτινοθεραπευτική προσέγγιση, απαιτεί πολύ σχεδιασμό, προκειμένου το θεραπευτικό αποτέλεσμα να είναι επιθυμητό. Σημαντικό ρόλο στην εξασφάλιση του βέλτιστου αποτελέσματος, επιφέρει ο κατάλληλος και προσεγμένος σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας. Για πολλά χρόνια, ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας, ξεκινούσε μέσω των διαγνωστικών εξετάσεων του ασθενούς, για την εξακρίβωση της θέσης και ιστολογικής μορφής της νόσου, και τελειοποιούταν κατά τις εξομοιώσεις (κλασσική και CT) με την τοποθέτηση δεικτών (markers) στο σώμα του ασθενούς και την επιλογή των κατάλληλων μέσων ακινητοποίησης για την εξασφάλιση της επαναληψιμότητας της τοποθέτησης του ασθενούς. Με τη πάροδο των χρόνων και την μεγαλύτερη εξέλιξη στα απεικονιστικά μηχανήματα ωστόσο, ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας έχει εξελιχθεί και προσαρμοστεί αναλόγως.

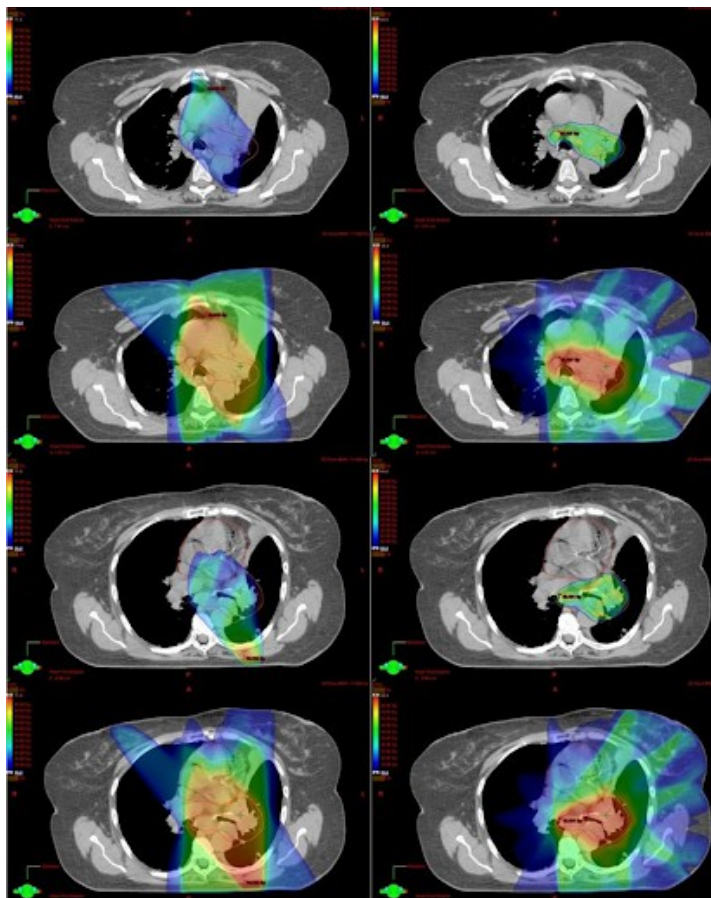


Εικόνα 11: Dose Volume Histogram (DVH) ενός 3D-CRT πλάνου ακτινοθεραπείας στον Αριστερό Πνεύμονα, για PTV διαμέτρου 0,5cm.

Μια μέθοδος που εκμεταλλεύεται στον μέγιστο δυνατό βαθμό την πρόοδο των ακτινοδιαγνωστικών μηχανημάτων προς όφελός της, είναι η τρισδιάστατη σύμμορφος θεραπεία ή διεθνώς 3D-CRT. Η μέθοδος αυτή, βασίζεται σε διαγνωστικές εικόνες που παρέχουν πληροφορίες τριών διαστάσεων και στοχεύει στον εντοπισμό ενός πολύ συγκεκριμένου και προσεγγμένου GTV, με αποτέλεσμα την ακτινοβολήση ενός PTV το οποίο περιλαμβάνει την νεοπλασματική εστία στην ολότητά της, ενώ παράλληλα επιβαρύνει με θεραπευτικά επίπεδα δόσης, πολύ μικρό αριθμό υγιών κυττάρων. Πρόκειται ουσιαστικά, για μια εξελιγμένη απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπευτική μέθοδο (IGRT – Image Guided RadioTherapy), η οποία βασίζεται σε τρισδιάστατες εικόνες, υψηλής ευκρίνειας. Για την δημιουργία ενός 3D πλάνου θεραπείας, απαιτούνται πολύ υψηλής ανάλυσης και διαγνωστικής πληροφορίας, τρισδιάστατες εικόνες. Αυτές οι εικόνες, στα πρώτα χρόνια των 3D πλάνων, παρέχονταν σχεδόν αποκλειστικά από Αξονικές Τομογραφίες (CT). Πλέον, όλοι οι πόροι χρησιμοποιούνται στο έπακρο των δυνατοτήτων τους και με τον καιρό, γίνεται όλο και πιο συχνή η χρήση εικόνων Μαγνητικής Τομογραφίας (MRI) καθώς και τομογραφικών εικόνων ποζιτρονιακής εκπομπής (PET/CT).

Κάθε 3D-CRT, σχεδιάζεται με βασικό γνώμονα το πάσχον όργανο, αλλά και τις πιθανές ιδιαιτερότητες που παρουσιάζει ο κάθε καρκινικός όγκος. Οι ιδιαιτερότητες αυτές μπορεί να πηγάζουν από τον ιστολογικό τύπο του νεοπλασματος, την θέση του, καθώς και

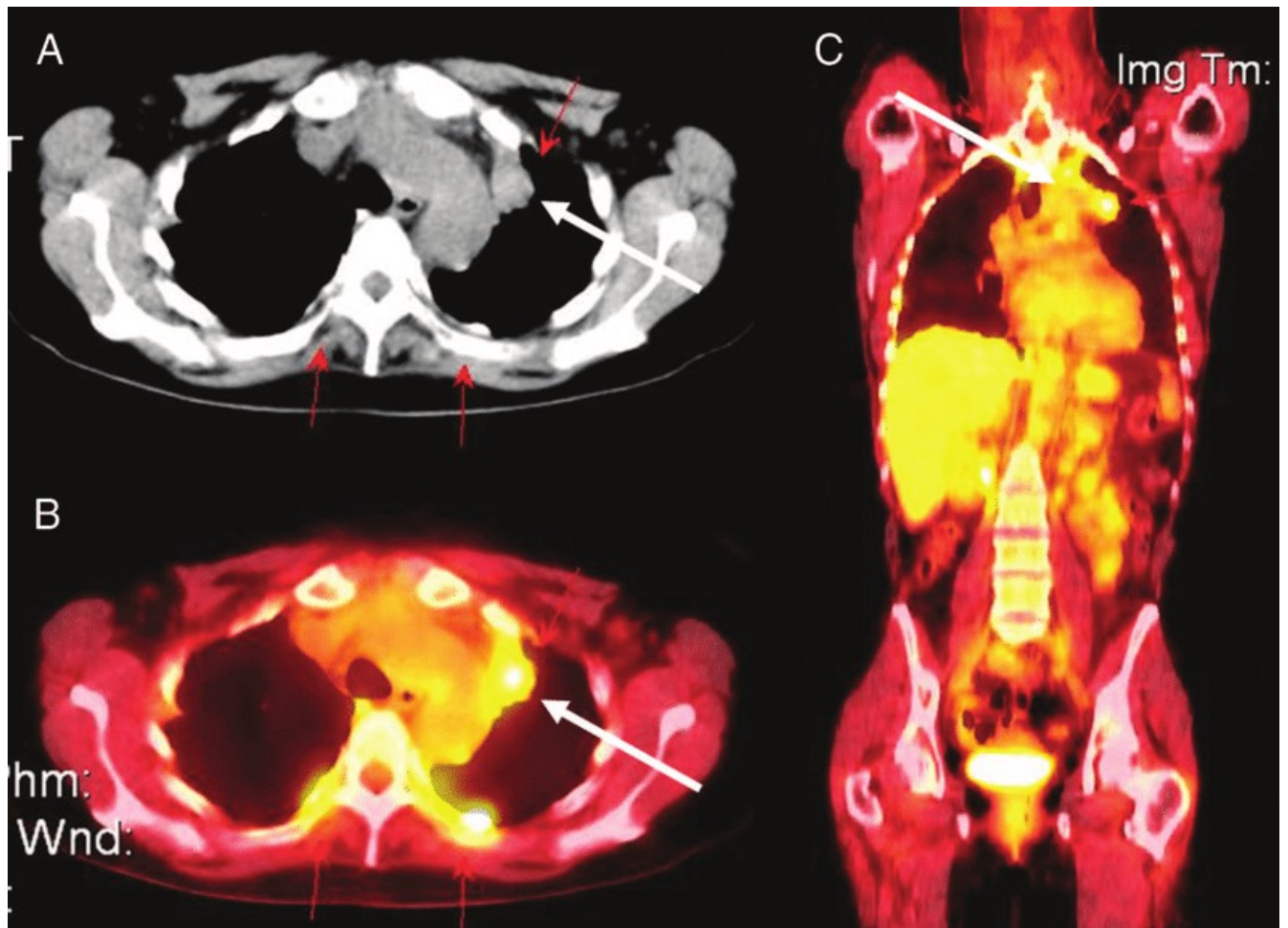
άλλους παράγοντες όπως πιεστικά φαινόμενα σε γειτονικές του όγκου δομές. Ωστόσο, για τον τρισδιάστατο σχεδιασμό, κύριος παράγοντας αποτελεί το ποιο είναι το πάσχον όργανο. Πολλές φορές, το ποιο όργανο είναι το πάσχον (άρα και αυτό πάνω στο οποίο θα σχεδιασθεί το πλάνο θεραπείας), αποκλείει ορισμένες διαγνωστικές τεχνικές ή καθιστά κάποιες καλύτερες από άλλες.



*Εικόνα 12: Ένα τρισδιάστατο πλάνο θεραπείας, σχεδιασμένο σε εικόνες αξονικής τομογραφίας*

Στην περίπτωση του πνεύμονα, η καλύτερη απεικονιστική τρισδιάστατη μέθοδος, είναι η αξονική τομογραφία (CT). Μια αξονική τομογραφία θώρακος, από έναν αξονικό τομογράφο, υψηλού αριθμού τομών, μπορεί να δώσει πολύ χρήσιμες πληροφορίες και στις τρεις διαστάσεις του χώρου, για τη θέση, το μέγεθος καθώς και την επεκτατική συμπεριφορά ενός πνευμονικού νεοπλασματος. Όσο μεγαλύτερης ευκρίνειας και πιο λεπτομερής είναι η αξονική τομογραφία, τόσο πιο συγκεκριμένο θα είναι το τελικό σημείο ακτινοβολήσης. Παράλληλα, ένα χαρακτηριστικό της συμπεριφοράς των πνευμονικών νεοπλασιών, ανοίγει τον δρόμο για την χρήση μίας ακόμη μεθόδου απεικόνισης. Αυτό το χαρακτηριστικό είναι ίσως και το πιο επικίνδυνο των πνευμονικών νεοπλασιών. Πρόκειται για την επιθετική φύση και επεκτατική συμπεριφορά τους. Προκειμένου ένα νεόπλασμα να είναι τόσο επιθετικό, απαιτεί έναν αφύσικα ενεργό μεταβολισμό, ο οποίος με τη σειρά του, απαιτεί μεγάλη ποσότητα γλυκόζης προκειμένου

να “τραφεί” και να συνεχίσει να υφίσταται. Η κατανάλωση γλυκόζης είναι πολύ υψηλή από τους όγκους υψηλού μεταβολισμού και πολλές φορές το ποσό της κατανάλωσής της αποτελεί και χαρακτηριστικό, συγκεκριμένων ιστολογικών τύπων. Αυτό το φαινόμενο, έχει κυρίως να κάνει με τον μη φυσικό υπερπολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, όμως ενισχύεται από την υπερέκφραση των μεταφορέων γλυκόζης στις πλασματικές μεμβράνες των καρκινικών κυττάρων αλλά και από την αύξηση του ενδοκυτταρικού τους περιεχομένου με αποτέλεσμα την αύξηση και της εξοκινάσης που συνεισφέρει στον μεταβολισμό της γλυκόζης (φωσφορυλίωση). Έχοντας αυτή τη χαρακτηριστικά υπ' όψιν, παρατηρείται όλο και περισσότερο η χρήση τομογραφίας με ποζιτρονική εκπομπή (PET/CT) για τον ακριβή και πλήρη εντοπισμό και αναγνώριση νεοπλασματικών εστιών στον πνεύμονα. Στην εξέταση αυτή, χρησιμοποιείται το ανάλογο της γλυκόζης FDG ( $2[^{18}\text{F}\text{-fluoro-2-deoxy-D-glucose}]$ ) σημασμένο με ραδιενεργό φθώριο 18 ( $^{18}\text{F}$ ). Η επιλογή αυτού του ραδιοφαρμάκου γίνεται προκειμένου να σημασθούν με ραδιενεργό φθώριο τα υπερκαταναλωτικά καρκινικά κύτταρα του νεοπλάσματος, δίνοντας έτσι σαφή εικόνα τόσο των ιδίων όσο και των περιοχών αιμάτωσής τους. Ο συνδυασμός CT και PET/CT αποτελούν σημαντικό όπλο στον 3D σχεδιασμό θεραπευτικών πλάνων στον πνεύμονα, περιορίζοντας σε μεγάλο βαθμό τον αριθμό υγείων κυττάρων που θα περιλαμβάνονται στο τελικό PTV.



Εικόνα 13: Προσδιορισμός της θέσης πνευμονικού καρκινώματος από εξέταση PET με γλυκόζη FDG

Τα προβλήματα σχεδιασμού ενός πλάνου θεραπείας ωστόσο, απαντώνται και στις 3D θεραπείες. Ένα από τα προβλήματα αυτά είναι και οι κινήσεις των εσωτερικών οργάνων, τόσο του ίδιου του πάσχοντος οργάνου, όσο και των γειτονικών δομών του. Στον πνεύμονα, το πρόβλημα αυτό είναι επικρατές, μιας και ο χώρος του μεσοθωρακίου παρουσιάζει πολύ έντονη κινητική. Ορισμένες κινήσεις της περιοχής, μπορούν εκούσια να παύσουν μέσω κατάλληλης συνεργασίας με τον ασθενή (λ.χ αποφυγή κατάπνοσης για ακινητοποίηση του οισοφάγου, κράτημα αναπνοής για παροδική ακινητοποίηση των πνευμόνων και του διαφράγματος), όμως η φυσιολογία των οργάνων δεν επιτρέπει την παύση της κινητικής τους για μεγάλα διαστήματα (η κατακράτηση της αναπνοής, ειδικά σε ασθενείς, δεν μπορεί να γίνεται παρατεταμένα χωρίς να ταλαιπωρηθεί ο ασθενής). Πέραν τούτου, υπάρχουν μεγάλες δομές στην περιοχή των πνευμόνων, οι οποίες δεν υπόκεινται στον έλεγχο του ασθενούς (κινήσεις του μυοκαρδίου και των μεγάλων αγγείων) και είναι περιοδικές με υψηλή συχνότητα (ο μέσος καρδιακός παλμός κυμαίνεται στους 60-80 παλμούς ανά λεπτό). Όλες οι κινήσεις αυτές, μπορούν να μεταβάλουν τη θέση του όγκου κατά τη διάρκεια της ακτινοβολήσης. Η ακριβής θέση του όγκου και η σχέση της θέσης αυτής με την εκάστοτε δομή, επηρεάζει το κατά πόσο θα

κινηθεί ο όγκος κατά την διάρκεια των κινήσεων των οργάνων. Αυτό καθιστά δύσκολο τον προσδιορισμό του IM (Internal Margin) άρα και τον προσδιορισμό ενός ακριβούς ITV και κατ' επέκτασιν PTV. Μια λογική μέθοδος αντιμετώπισης του προβλήματος αυτού, είναι η ελαφρά μεγέθυνση του PTV ώστε να συμπεριληφθεί ο όγκος σε κάθε πιθανή του θέση κατά την κίνησή του. Αυτό ωστόσο σημαίνει και ακτινοβόληση περαιτέρω υγιούς ιστού.

Οι τρισδιάστατες σύμμορφοι θεραπείες, παρέχουν μια άλλη λύση, η οποία περιλαμβάνει μεγαλύτερη προστασία στους υγιείς ιστούς στον περιβάλλοντα του όγκου χώρο. Εκμεταλλεόμενες την μεγαλύτερη διαγνωστική πληροφορία που τους παρέχεται από τις διαγνωστικές εξετάσεις που προαναφέρθηκαν (CT και PET/CT για τον πνεύμονα), δίνεται η δυνατότητα του προσδιορισμού όλων των πιθανών θέσεων του όγκου κατά την κίνηση του καθώς και η σχέση τους με τον αναπνευστικό κύκλο του ασθενούς. Ουσιαστικά, στις τρεις φυσικές διαστάσεις που λαμβάνονται υπ' όψιν για μια 3D-CRT, προστίθεται η τέταρτη φυσική διάσταση του χρόνου. Έτσι, προκύπτει μια νέα μορφή τρισδιάστατα απεικονιστικά καθοδηγούμενης ακτινοθεραπευτικής προσέγγισης (3D-IGRT) που λαμβάνει υπ' όψιν και την διάσταση του χρόνου και για αυτό και ονομάζεται τετραδιάστατη σύμμορφος θεραπεία ή διεθνώς 4D-CRT.

Ένας τρόπος ελέγχου του αναπνευστικού κύκλου, και κατ'επέκτασιν της φάσης του οποίου κατά την οποία θα γίνεται η ακτινοβόληση, είναι ο Ενεργός Αναπνευστικός Καθοδηγητής, ή διεθνώς ABC (**A**ctive **B**reathing **C**oordinator). Πρόκειται για ένα καινοτόμο μηχανήμα-εξάρτημα του γραμμικού επιταγχνυτή, που δίνει την δυνατότητα ακτινοβόλησης, μόνο σε κατάσταση πλήρους εισπνοής. Συγκεκριμένα, όσον αφορά το ανατομικό σημείο του πνεύμονα, περιορίζεται περεταίρω η άσκοπη ακτινοβόληση της καρδιάς και των πνευμόνων, ουσιαστικά εξουδετερώνοντας την ακούσια κίνηση των πνευμόνων κατά τον αναπνευστικό κύκλο. Το μηχανήμα ABC, αποτελείται από έναν σωλήνα που τοποθετείται στο στόμα του ασθενούς, ο οποίος και καταγράφει σε καμπυλικό διάγραμμα την αναπνοή του. Χάρη στο καμπυλικό διάγραμμα αυτό, ο ακτινοθεραπευτής δύναται να δώσει τις κατάλληλες οδηγίες στον ασθενή, για σωστή και επαναλήψιμη θεραπεία. Αυτό επιτυγχάνεται, μέσω της σαφούς εικόνας που αποκτά ο ακτινοθεραπευτής για τον αναπνευστικό κύκλο του ασθενούς. Στο διάγραμμα το οποίο παρέχει ο ABC, είναι διακριτή μια πράσινη οριζόντια γραμμή, πέραν της οποίας οι πνεύμονες θεωρούνται πως είναι σε φάση πλήρους εισπνοής. Όσο η καμπύλη της αναπνοής του ασθενούς, ξεπερνά το όριο της γραμμής αυτής, ο ακτινοθεραπευτής χορηγεί τη θεραπευτική δόση. Η τεχνική αυτή πραγματοποιείται με τον ασθενή σε κατάσταση βαθιάς εισπνοής, διότι σε αυτήν την κατάσταση, η απόσταση της καρδιάς από το μαζικό αδένα είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την εκπνοή. Έτσι επιτυγχάνεται ταυτόχρονα, περιορισμός της δόσης ακτινοβόλησης τόσο της καρδιάς, όσο και του ιδίου του πνεύμονα. Το μηχανήμα αυτό αποτελεί μία μη επεμβατική τεχνική νέας τεχνολογίας, η οποία ελέγχει την αναπνοή του ασθενούς παράλληλα με την τέλεση της ακτινοθεραπευτικής πράξης, ανοίγοντας νέες προοπτικές για την ελάττωση των ακτινικών επιβαρύνσεων και κατ' επέκτασιν την μείωση της συχνότητας εμφάνισης τυχόν ακτινικών παρενεργειών.





*Εικόνα 14: Οθόνη ελέγχου ABC, σε μηχάνημα Elekta Versa. Στο αναπνευστικό διάγραμμα της οθόνης, φαίνεται η χαρακτηριστική πράσινη γραμμή/όριο.*

### **5.1.2. ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΑΚΤΙΝΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**

Ο όρος Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία - Ακτινοχειρουργική (SRS-SRT), πρωτοεμφανίστηκε το έτος 1951 από τον Νευροχειρουργό Σουηδικής κατάγωγής Lars Leksell. Με τον όρο Στερεοτακτική Ακτινοβολήση περιγράφεται η τεχνική εστιασμένης ακτινοβολήσης όπου γίνεται χρήση πολλαπλών μη-συνεπίπεδων δέσμεων φωτονίων, προκειμένου να χορηγηθεί μια ορισμένη δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας στον στερεοτακτικά εντοπισμένο καρκινικό στόχο. Συγκεκριμένα με τον όρο “Στερεοτακτική”, χαρακτηρίζεται η πραγματοποίηση μίας διαδικασίας κατά την οποία η καρκινική περιοχή εντοπίζεται και ελέγχεται σε σχέση με ένα τρισδιάστατο σύστημα αναφοράς. Στόχος αυτής της προσέγγισης είναι ο μεγαλύτερος δυνατός ανατομικός εντοπισμός της πληγηθείσας περιοχής. Η προστασία των μη καρκινικών ιστών επιτυγχάνεται μέσω της υψηλής ακρίβειας στόχευσης αλλά και μέσω της απότομης πτώσης της δόσης της ακτινοβολίας εκτός της περιοχής του όγκου στόχου (rapid dose fall off ή dose falloff). Σύμφωνα με τα παραπάνω, διαμορφώνεται σύμμορφη κάλυψη του PTV με ελαχιστοποίηση της επιρροής των κρίσιμων υγιών ιστών .

Οι Στερεοτακτικές ακτινοθεραπείες, είναι μέθοδοι που στοχεύουν στην με πολύ υψηλή ακρίβεια ακτινοβολήση του όγκου-στόχου (σε επίπεδα υψηλότερης ακρίβειας από τις συμβατικές μεθόδους), συνδυάζοντας την επαναληψιμότητα των προσχεδιασμένων θεραπευτικών συνεδριών με την χορήγηση υψηλων δόσεων με μεγάλη ακρίβεια. Η



ακτινοβολήση αυτή μπορεί να επιτευχθεί είτε με ακτίνες X και γ (μόνο στην στερεοτακτική ακτινοχειρουργική και με τη χρήση του Gamma Knife), ή ακόμη και με τη χρήση πρωτονίων ή άλλων βαρέων σωματιδίων. Συνήθως όμως, η μέθοδος αυτή κάνει χρήση φωτονιακής ιοντίζουσας ακτινοβολίας, εξωτερικά χορηγούμενης.

Η τεχνική στοχεύει στην χορήγηση υψηλής δόσης ακτινοβολίας στον όγκο, με μεγάλο βαθμό ακρίβειας, σε μικρό συνολικό αριθμό επισκέψεων (1-6 συνεδρίες). Με τη στερεοταξία επιτυγχάνεται συσσώρευση πολύ μεγάλης δόσης ακτινοβολίας στον όγκο και ταυτόχρονα απότομη πτώση αυτής, σε ανεκτά επίπεδα για τα γειτονικά υγιή όργανα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ακτινοθεραπευτική τεχνική η οποία χρησιμοποιείται στη στερεοταξία είναι η IMRT/VMAT (ακτινοθεραπεία με διαμορφούμενης έντασης δέσμη/τοξοειδής ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφούμενης έντασης). Ωστόσο η φύση των δέσεων καθώς και η θεραπευτική προσέγγιση, αλλάζουν σημαντικά, με τη χρήση ειδικών LINAC, που μπορούν να προσφέρουν επακριβώς, τις απαιτήσεις που απαιτούνται για την επίτευξη της θεραπείας. Οι γραμμικοί επιαχυντές αυτοί, συχνά διαφέρουν σημαντικά από τους συμβατικούς ομοίους τους.

Χαρακτηριστικός τύπος τέτοιων LINAC είναι οι ρομποτικοί βραχίονες, εγκαταστάσεις οι οποίες προσφέρουν υψηλή κινητικότητα, για την επίτευξη πολύ ιδιαίτερων γωνιών ακτινοβολήσης και μάλιστα οι δυνατότητες κίνησης των μηχανημάτων αυτών, τα καθιστά σπουδαία όπλα στον τομέα της ακτινοχειρουργικής.

### **5.1.3. ΑΚΤΙΝΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ**

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζεται με ανεγχείρητη νόσο. Η χειρουργική αντιμετώπιση στα πρώιμα στάδια της νόσου δίνει πιθανότητα 5ετης επιβίωσης 60%-80% στο στάδιο ένα , 30%-40% στο στάδιο δυο και λιγότερο στα πιο προχωρημένα στάδια. Η ακτινοθεραπεία, μόνη της ή σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία, έχει ρόλο κλειδί στην ανεγχείρητη νόσο. Η Ακτινοχειρουργική πνεύμονα στα αρχικά στάδια της νόσου μπορεί να εφαρμοστεί μόνη της ή να αποτελέσει μέρος ενός πολυπλοκότερου θεραπευτικού σχήματος σε συνδυασμό με συμβατική ακτινοθεραπεία, χειρουργείο ή και χημειοθεραπεία. Ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ) , ανεγχείρητη νόσο, T1-T3 N0 και περιφερική βλάβη, είναι οι πιο κατάλληλοι για να υποβληθούν σε Ακτινοχειρουργική. Επίσης ασθενείς με μονήρεις πνευμονικές μεταστάσεις του πνεύμονα από καρκίνο του γαστρεντερικού, νεφρού, σαρκώματα, μελάνωμα, μαστού. Η κλινική εμπειρία και οι μελέτες δείχνουν αύξηση του τοπικού ελέγχου της νόσου, τόσο στους πρωτοπαθείς όσο και στους μεταστατικούς όγκους. Ειδικά ο τοπικός έλεγχος της νόσου στα αρχικά στάδια ΜΜΚΠ κυμαίνεται στο 85%-100% στα 2 έτη ο οποίος εξαρτάται από την συνολική δόση, την κλασματοποίηση, την τεχνική και τα χαρακτηριστικά του όγκου και του ασθενούς. Για τους μεταστατικούς

όγκους έχει αναφερθεί 91% 1 έτους επιβίωση, η οποία φαίνεται να αυξάνεται με την αύξηση της δόσης και των συνεδριών.

Άλλο ένα σημείο εφαρμογής της ακτινοχειρουργικής, είναι σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας νόσου, ιδιαίτερα σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική αφαίρεση της νεοπλασματικής εστίας ή ριζική ακτινοθεραπεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις, κύριο μέλημα είναι η αντιμετώπιση πιθανής τοπικής υποτροπής. Τέλος, η ακτινοχειρουργική (ιδιαίτερα με τη χρήση των Gamma-knife), αποτελεί μια εναλλακτική μέθοδο περιορισμού πιθανών εγκεφαλικών μεταστάσεων, από πάσης φύσεως πρωτοπαθή νόσο (έναντι της πιο συμβατικής μεθόδου, ακτινοθεραπείας όλου του εγκεφάλου - WBRT). Τα πνευμονικά καρκινώματα, συνοδεύονται συχνά από την εμφάνιση μεταστατικών εστιών μέσα στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, για αυτό και η συμβολή της ακτινοχειρουργικής, στην ευστοχότερη θεραπεία αυτών των ασθενών, είναι αδιαμφισβήτητη.

#### **5.1.4. ΤΕΧΝΙΚΗ VMAT - ΟΓΚΟΜΕΤΡΙΚΑ ΔΙΑΜΟΡΦΟΥΜΕΝΗ ΤΟΞΟΕΙΔΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Οι κλασσικές μέθοδοι ακτινοθεραπείας, προβλέπουν την ακτινοβόληση του όγκου-στόχου, υπό συγκεκριμένες γωνίες. Κάθε χορήγηση ακτινοθεραπευτικής δόσης υπό την εκάστοτε γωνία, ονομάζεται πεδίο. Σε ένα πλάνο κλασσικής ακτινοθεραπείας, επιλέγονταν 2 έως 4 πεδία ακτινοβόλησης, τα οποία ορίζονταν σε γωνίες τέτοιες, ούτως ώστε να ακτινοβολούνται όλες οι επιφάνειες του όγκου, ενώ παράλληλα να αποφεύγονταν τυχόν OAR γύρω από αυτόν. Ωστόσο, πριν την δεκαετία του '80, όπου και άρχισε να γίνεται η χρήση υπολογιστικών τομογράφων τόσο για τη διάγνωση όσο και για την εξομοίωση που προηγούνταν της ακτινοθεραπείας, οι εικόνες πάνω στις οποίες γινόταν η χάραξη του πλάνου θεραπείας, ήταν συχνά δισδιάστατες. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα η εύρεση της κατάλληλης γωνίας χορήγησης ενός πεδίου, να αποτελεί πρόκληση, μιας και δεν υπήρχε σαφής εικόνα του εσωτερικού μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Με την εμφάνιση των 3D-CRT και την εκτενέστερη χρήση τρισδιάστατων ακτινοδιαγνωστικών μεθόδων, τα πλάνα θεραπείας γίνονται πιο λεπτομερή, με σαφή εικόνα της σχέσης του όγκου με τις γειτονικές του, υγιείς δομές. Το γεγονός αυτό άνοιξε τον δρόμο για την ανάπτυξη νέων, πιο προσεγγιζόμενων τεχνικών. Κύρια μέριμνα των μεθόδων αυτών, αποτελεί η διασφάλιση της χαμηλής απόδοσης δόσης, στους υγιείς ιστούς που βρίσκονται γύρω από την εστία της νεοπλασίας, ενώ ταυτοχρόνως επιδιώκεται και η "εξουδετέρωση" και άλλων προβλημάτων που συνεπάγονταν με τις πρώιμες ακτινοθεραπευτικές μεθόδους.

Σε ένα όργανο όπως ο πνεύμονας, ο οποίος παρουσιάζει έντονη κινητική και μεταβολική δραστηριότητα, μια πιθανή νεοπλασματική εστία, συχνά παρουσιάζει σημαντική μετατόπιση κατά τον αναπνευστικό κύκλο, μα και πολύ ενεργή και (συχνά) επιθετική συμπεριφορά. Σύμφωνα με δεδομένα του ΠΟΥ, 80-85% των κακοηθών νεοπλασιών του πνεύμονα, αποτελούν υποτύπους μη μικροκυτταρικού καρκινώματος

(ΜΜΚΚ). Τα ΜΜΚΚ, όντας τα πλέον επιθετικά νεοπλάσματα του πνευμονικού παρεγχύματος, δημιουργούν την ανάγκη της χορήγησης υψηλότερης δόσης προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι δόσεις αυτές όμως, σημαίνουν και μεγαλύτερη βλάβη στους πέριξ υγιείς ιστούς. Η φύση των πνευμονικών καρκινωμάτων γέννησε την ανάγκη να αναπτυχθούν τεχνικές, οι οποίες θα χορηγούν την απαιτούμενη δόση για την θανάτωση του όγκου-στόχου, ενώ παράλληλα θα επιβαρύνουν με μικρότερα ποσά δόσεων, τους υγιείς ιστούς.

Μια τέτοια τεχνική, βασίστηκε στην λογική της χορήγησης της δόσης, υπό συνεχώς μεταβαλλόμενη γωνία, ενώ παράλληλα, το σχήμα της δέσμης (άρα και το σχήμα του όγκου που θα ακτινοβολείται) μεταβάλλεται μέσω της κίνησης των φύλλων του πολύφυλλου κατευθυντήρα. Η τεχνική αυτή, ονομάζεται Ογκομετρικά Διαμορφούμενη Τοξοειδής Ακτινοθεραπεία (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT) και η μεταβολή του σχήματος της δέσμης, γίνεται βάσει τρισδιάστατων εικόνων που μαρτυρούν το σχήμα και την γενικότερη μορφολογία του όγκου στόχου, υπό κάθε πιθανή γωνία. Αυτό δίνει την δυνατότητα στον γραμμικό επιταχυντή, να προσαρμόζει τα φύλλα του MLC του κατάλληλα, ούτως ώστε να “πλάθουν” τη δέσμη, με σκοπό το σχήμα της να ταιριάζει του σχήματος της επιφάνειας του όγκου που ακτινοβολείται, υπό την εκάστοτε, συγκεκριμένη γωνία. Αυτό γίνεται παράλληλα (in sync) με την εκτέλεση της περιστροφής του gantry. Κάθε μια περιστροφή ονομάζεται τόξο και ανά περίπτωση και κατά συνθήκη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν περισσότερα από ένα τόξα. Το τόξο, δεν αποτελεί αυστηρά μια πλήρη περιστροφή 360°. Αντιθέτως, συχνά αποτελεί μικρότερης γωνίας τόξο, με σκοπό την ακτινοβολήση του όγκου-στόχου μόνο υπό γωνίες που θα επιφέρουν καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα και θα προστατεύσουν σημαντικά OAR από την αχρείαστη ακτινοβολήσή τους. Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιείται κωνική δέσμη (“τρειςδιάστατη” δέσμη βεντάλια) και δεν παρουσιάζεται μεταβολή στην ένταση της ακτινοβολίας (και κατ' επέκτασιν της δόσης) που εκπέμπεται προς τον ασθενή κατά την περιστροφή. Αντίθετα, ο παράγοντας διαμόρφωσης της εναπόθεσης ενέργειας στα καρκινικά κύτταρα, προκύπτει (όπως μαρτυρά και το όνομα της τεχνικής) βάσει του φυσικού όγκου της νεοπλασματικής εστίας, ο οποίος είναι ορατός και “προσβάσιμος” ανάλογα με τη γωνία της κεφαλής του gantry.

Εικόνα 15: Πλάνο θεραπείας για τεχνική VMAT. Στην εγκάρσια



τομή φαίνεται και η χάραξη του τόξου που επιλέχθηκε.

Ο σκοπός της χρήσης αυτής της μεθόδου, είναι να περιορισθεί στον μέγιστο δυνατό βαθμό η ακτινοβόληση των πέριξ υγείων ιστών και παράλληλα να επιτευχθεί η μέγιστη δυνατή συσσώρευση, θνησιγόνου ακτινοβολίας πάνω στον όγκο στόχο. Ένα μεγάλο πλεονέκτημα της VMAT τεχνικής, έναντι άλλων μεθόδων ακτινοθεραπείας είναι πως η διαρκής ακτινοβόληση κατά τη πλήρη διάρκεια μιας περιστροφής, εξοικονομεί χρόνο, ελαττώνοντας το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να ακτινοβοληθεί στο επιθυμητό ποσό ο όγκος-στόχος, κάνοντας έτσι τον χρόνο παραμονής του ασθενούς υπό ακτινοβόληση σημαντικά μικρότερο, ελαττώνοντας την επιβάρυνση των ιστών του με περίσσεια ακτινοβολίας αλλά και κάνοντας την δική του σωματική και ψυχολογική ταλαιπωρία, συντομότερη. Για αυτόν τον λόγο, αποτελεί προτίμηση σε περιπτώσεις ασθενών που απαιτούν πολλά πλάνα θεραπείας ανά συνεδρία ή πολυάριθμες συνεδρίες για την επίτευξη του θεραπευτικού σκοπού.

Ο βαθμός επιτυχίας μιας ακτινοθεραπευτικής προσέγγισης με τη μέθοδο VMAT, εξαρτάται από τρεις, κύριους παράγοντες: την ταχύτητα περιστροφής της κεφαλής του gantry, τη θέση των φύλλων του MLC ανά γωνία και φυσικά την ένταση (και κατ'

επέκτασιν την δόση) της εκπεμπόμενης ακτινοβολίας. Αυτοί οι παράγοντες, διαμορφώνονται και ρυθμίζονται κατά τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας και με τη σειρά τους, εξαρτώνται από άλλους παράγοντες οι οποίοι έχουν κυρίως να κάνουν με την μορφολογία, ιστολογία και συμπεριφορά του όγκου στόχου. Γίνεται ευκόλως αντιληπτό λοιπόν, πως η σωστή ρύθμιση αυτών των παραγόντων κατά περίπτωση είναι τόσο σημαντική, όσο είναι και δύσκολη. Μιας και η σημαντικότητα της σωστής επιλογής των παραγόντων αυτών είναι πολύ μεγάλη και τα περιθώρια για απόκλιση είναι πολύ μικρά, συνιστάται η τεχνική αυτή να αποτελεί αντικείμενο καθοδήγησης από διαγνωστικές εικόνες, ειδικά σε περιπτώσεις όγκων επιθετικών, όπως αυτοί του πνευμονικού παρεγχύματος.

Τα καρκινώματα του πνεύμονα, συχνά απαιτούν πολυάριθμες συνεδρίες για την ουσιαστική αντιμετώπιση της νόσου. Επίσης, καρκινικές εστίες που εντοπίζονται στην περιφέρεια των πνευμόνων (κορυφές, βάσεις, υπεζοκώτας), παρουσιάζουν σημαντική κινητική κατά τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Το γεγονός πως οι VMAT θεραπείες, απαιτούν σημαντικά μικρό ποσό χρόνου για την ολοκλήρωση μιας χορήγησης (σχεδόν πάντα, απαιτούνται λιγότερο από 3 λεπτά), ανοίγει την προοπτική της χρήσης ενός τετραδιάστατου πλάνου θεραπείας (4D-CRT/VMAT) με την εκμετάλλευση του συστήματος ABC. Στόχος είναι, η κατάλληλη “εκπαίδευση” του ασθενούς, έτσι ώστε ο αναπνευστικός του κύκλος, να δίνει ένα ικανό χρονικό διάστημα, στη φάση της πλήρους χωρητικότητας των πνευμόνων, χωρίς να απαιτείται ουσιαστικά, κατακράτηση της αναπνοής. Με αυτόν τον τρόπο, ο όγκος ακτινοβολείται μόνον στη θέση την οποία βρίσκεται, όταν οι πνεύμονες είναι πλήρεις με αέρα. Η υψηλή ταχύτητα των VMAT θεραπειών, κάνουν το έργο αυτό τόσο ευκολότερο, όσο και συντομότερο, με την όλη διαδικασία να τελειώνει συνήθως εντός των 5 λεπτών.

Βάσει όλων αυτών των παραγόντων, η VMAT τεχνική βρίσκει εφαρμογή κυρίως σε θεραπείες μη μικροκυτταρικού καρκίνου. Ασθενείς με τέτοιου ιστολογικού τύπου καρκίνο, απαιτούν πολύ μεγάλη δόση-στόχο για την νεοπλασματική εστία, προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Οι δόσεις αυτές ξεκινούν από τα 40Gy και συχνά κυμαίνονται περί των 60Gy. Τόσο υψηλές δόσεις, μπορούν να επιφέρουν πολύ σημαντικές φθορές στους υγιείς ιστούς που περιβάλλουν τον όγκο-στόχο, με αποτέλεσμα ο λόγος ρίσκο προς θεραπευτικό αποτέλεσμα να μην είναι σε επιθυμητά ή ακόμη και αποδεκτά επίπεδα. Η VMAT τεχνική, εξασφαλίζει τον περιορισμό τόσο του χώρου όσο και του χρόνου ακτινοβολήσης του PTV (το οποίο αναπόφευκτα θα περιλαμβάνει και ένα μικρό ποσό υγιών κυττάρων). Η χρήση τόξων, όσο το δυνατόν λιγότερων μοιρών, συνεισφέρει στη μείωση της δόσης επιβάρυνσης του ασθενούς, μιας και έτσι γίνεται δυνατόν να μην ακτινοβολείται ο όγκος-στόχος, υπό γωνίες οι οποίες θα μπορούσαν να εκθέσουν σε απαγορευτικό βαθμό, σημαντικά ζωτικά όργανα του θώρακος όπως η καρδιά, τα μεγάλα αγγεία, ο έτερος (υγής) πνεύμονας άλλα και τα υγιή τμήματα του ίδιου του πάσχοντος πνεύμονος.

Τα υπάρχοντα δοσομετρικά δεδομένα της τεχνικής VMAT, την κατατάσσουν ως μια από τις λιγότερο επιβαρυντικές για τα υγιή όργανα μεθόδους, για ακτινοθεραπεία σε πνευμονικό καρκίνο. Ιδιαίτερη αναφορά ωστόσο, οφείλει να γίνει για το όργανο της καρδιάς. Το μυοκάρδιο, φαίνεται να αποτελεί σημαντική εξαίρεση για την δοσιμετρία των

VMAT θεραπειών. Σε VMAT θεραπείες τόσο σε ΜΜΚΚ στην περιφέρεια του πνεύμονος όσο και στο κέντρο του, η δόση που αποδίδεται στο μυοκάρδιο, φαίνεται να κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα με άλλες τεχνικές (όπως IMRT ή 3D-CRT) ενώ σε περιπτώσεις που απαιτούνται περισσότερα του ενός τόξα, η δόση αυτή μπορεί να φτάσει και τα 15Gy, σε VMAT πλάνο θεραπείας με στοχευόμενη δόση τα 56Gy. Ωστόσο, η δόση στον έτερο πνεύμονα και τα μεγάλα αγγεία του μεσοθωρακίου, κυμαίνεται στα αναμενόμενα κι από άλλες τεχνικές επίπεδα, μερικές φορές και χαμηλότερα, ειδικά με τη χρήση κατάλληλων τόξων. Ένα καλώς σχεδιασμένο πλάνο θεραπείας VMAT λοιπόν, μπορεί να εξασφαλίσει την επίτευξη της χορήγησης της θεραπευτικής δόσης στον όγκο στόχο, ενώ παράλληλα να κρατήσει τα επίπεδα ακτινοβολήσης των πέριξ OAR, σε χαμηλά επίπεδα με ιδιαίτερα χαμηλή δόση εισόδου, καθιστώντας έτσι την ακτινική επιβάρυνση επιφανειακών δομών (όπως φερείπειν, οι μαστοί) σε πολύ χαμηλά επίπεδα, συγκριτικά με τις κλασικές 3D-CRT. Αυτή η χαμηλή εναπόθεση δόσης στην πλειοψηφία των OAR, με την παράλληλη απόδοση θεραπευτικού αποτελέσματος σε ΜΜΚΚ, έχει εδραιώσει την VMAT τεχνική ως μια από τις πιο επικρατείς μεθόδους για το όργανο του πνεύμονα.



Εικόνα 16: Dose Volume Histogram (DVH) που παρουσιάζει την δόση ανά όγκο που εναποτίθεται στους μαστούς, τους πνεύμονες και το μυοκάρδιο, σε θεραπεία 3D-CRT και θεραπεία VMAT. Είναι φανερή η εξαιρετικά χαμηλή δόση των “επιφανειακών” μαστών στις VMAT θεραπείες, καθώς και η μεγαλύτερη ακτινική επιβάρυνση του μυοκαρδίου.

### 5.1.5.ΤΕΧΝΙΚΗ IMRT - ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΜΟΡΦΟΥΜΕΝΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ

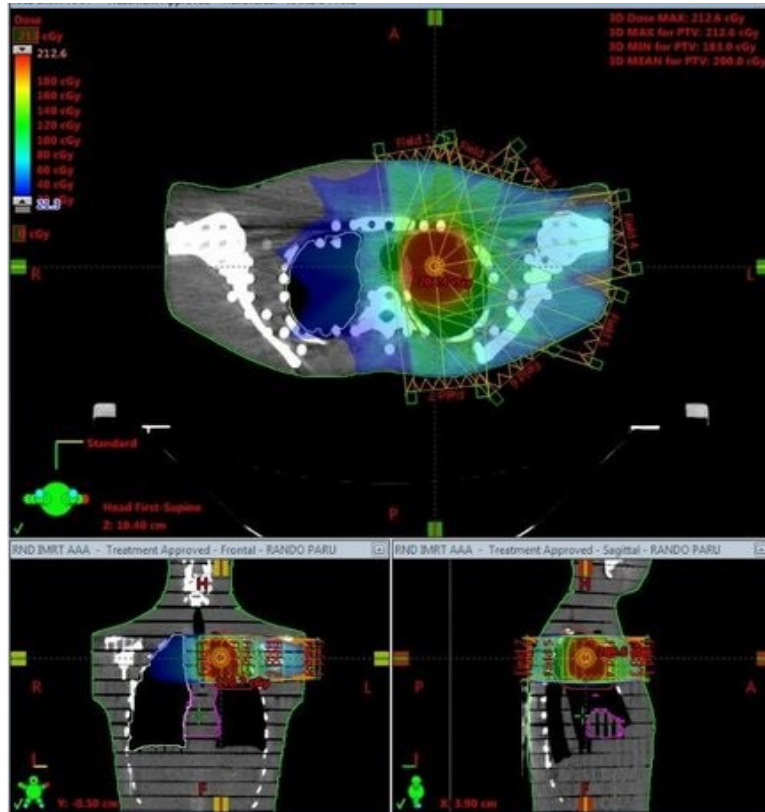
Η μεγαλύτερη πρόκληση, κατά τον σχεδιασμό μιας ακτινοθεραπευτικής δέσμης, εμφανίζεται στα “σύνορα” του νεοπλάσματος με τους γύρω φυσιολογικούς ιστούς. Η πρόκληση αυτή, είναι η επίτευξη της επιθυμητής καρκινικής θανάτωσης με παράλληλα την ελάχιστη βλάβη στους υγιείς ιστούς. Πολλές τεχνικές, στοχεύουν στον περιορισμό, ή

καλύτερα τον ακριβέστερο προσδιορισμό του PTV, ακτινοβολώντας έτσι μικρότερο αριθμό υγείων κυττάρων. Ο 3D σχεδιασμός θεραπευτικών πλάνων, αποτελούσε για πολλά χρόνια την καλύτερη δυνατή μέθοδο, για την επίτευξη αυτού του σκοπού. Ωστόσο, η άμορφη και “ευκαιριακή” ανάπτυξη των νεοπλασμάτων, καθιστά πολλές φορές αδύνατη τη πιθανότητα να περιορισθεί η επιβάρυνση υγείων κυττάρων, λόγω της περιπλοκής του καρκινικού όγκου μεταξύ υγείων δομών.

Ένας τρόπος να αποδωθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε ένα PTV που περιλαμβάνει υγιή ιστό, χωρίς να λάβει αποτρεπτικά υψηλή δόση ο ιστός αυτός, είναι να είναι δοσομετρικά ανομοιομορφη η δέσμη. Με άλλα λόγια, η δέσμη να μην αποδίδει σε όλο της το εύρος την ίδια δόση, αλλά να αποδίδει σε ένα μέρος (συχνά το κέντρο της) μεγαλύτερη δόση (θεραπευτική δόση) ενώ σε άλλα μέρη της (συχνά τα “άκρα” της) να αποδίδει χαμηλότερα ποσά δόσης. Πάνω σε αυτήν ακριβώς την λογική, αναπτύχθηκε η μεθοδος της ακτινοθεραπείας διαμορφούμενης έντασης (IMRT – Intensity Modulated RadioTherapy).

Η IMRT είναι μια νέα τεχνική ακτινοθεραπείας. Στην κλασική ακτινοθεραπεία η δέσμη της ακτινοβολίας έχει την ίδια ένταση, σε όλα τα σημεία του πεδίου. Σε τέτοια πλάνα θεραπείας, συνήθως χρησιμοποιούνταν 2 έως 4 πεδία για να συγκεντρώσουν τη δόση στον όγκο. Η γωνίες πρόσπτωσης της ακτινοβολίας των πεδίων, επιλέγονταν με σκοπό όσο το δυνατόν, να μην βάλονται από τις δέσμες τα γύρω OAR και γενικότερα οι υγιείς ιστοί. Η τεχνική IMRT, βασίζεται σε αυτή τη λογική, πηγαίνοντας παράλληλα ένα βήμα παραπέρα. Σκοπός είναι ο περιορισμός του πεδίου, κατά τη διάρκεια της εκπομπής της ακτινοβολίας, ώστε τα μέρη του πεδίου, που αντιστοιχούν σε υγιείς ιστούς, να μην εκτίθενται για μεγάλο χρονικό διάστημα στην ακτινοβολία, ενώ ταυτόχρονα, το πεδίο μένει ανοικτό στα σημεία όπου εντοπίζεται σχεδόν ολοκληρωτικά, ο όγκος-στόχος. Το μέσο διαμέσον του οποίου επιτυγχάνεται ο σκοπός αυτός, δεν είναι άλλο από τα φύλλα του MLC (πολύφυλλος κατευθυντήρας). Μόλις η εκπομπή του πεδίου ξεκινήσει, τα φύλλα του MLC αρχίζουν με κατάλληλη ταχύτητα και σε κατάλληλο χρόνο να κλείνουν, “σώζοντας” έτσι από περαιτέρω ακτινοβολία τις περιοχές που βάσει του πλάνου θεραπείας, δεν πρέπει να ακτινοβοληθούν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η διαμόρφωση της έντασης της δέσμης, δημιουργώντας ουσιαστικά μία αγκάλη θεραπευτικής δόσης γύρω από τον όγκο-στόχο, αποφεύγοντας τα γειτονικά OAR.





*Εικόνα 17: Πλάνο θεραπείας για τεχνική IMRT. Στην εγκάρσια τομή, απεικονίζονται τα πολλαπλά πεδία που χρησιμοποιούνται στη μέθοδο αυτή.*

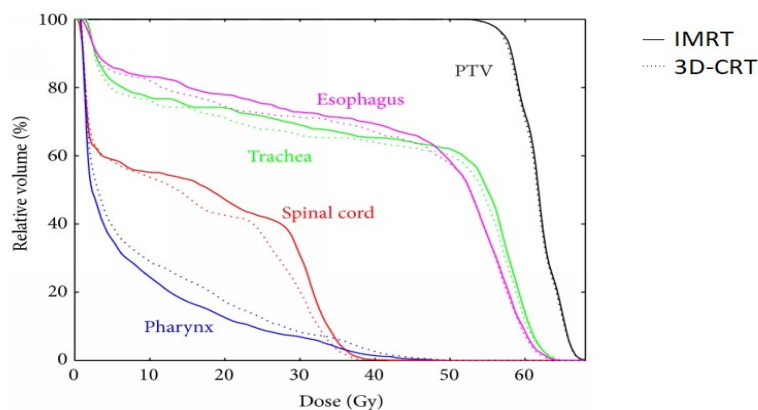
Η Διαμορφούμενης έντασης ακτινοθεραπεία, κρατά την λογική των πεδίων ακτινοβολήσης, σε αντίθεση με την τεχνική VMAT, η οποία εκτελείται σε τόξα συνεχόμενης έκθεσης με ταυτόχρονο προσδιορισμό του πεδίου ακτινοβολήσης μέσω των φύλλων του MLC. Σε αντίθεση με τα 2 έως 4 πεδία που χρησιμοποιούσε η κλασική μέθοδος ακτινοθεραπείας, οι IMRT θεραπείες αποτελούνται από πολλά πεδία, προκειμένου να σμιλεύσουν όσο το δυνατόν ακριβέστερα την προαναφερθείσα αγκάλη θεραπευτικής δόσης γύρω από τον όγκο, περιορίζοντας έτσι ακόμη περισσότερο την δόση που θα λάβουν τα γύρω OAR. Ακολουθούν τη μέθοδο ακτινοβολήσης step and shoot, εκπέμποντας δηλαδή ακτινοβολία, αφού πρώτα βρεθεί στην προβλεπόμενη (βάσει του εκάστοτε πλάνου) γωνία (πρώτα βηματίζει (step) στην κατάλληλη θέση και έπειτα εκπέμπει (shoot) την προβλεπόμενη ακτινοβολία, με όλες της εντασιακές διαμορφώσεις που προβλέπει η τεχνική). Αυτή η ακρίβεια ωστόσο, δεν έρχεται δίχως το τίμημά της, μιας και ο μεγάλος αριθμός πεδίων που απαιτούνται για την επίτευξή της, παρατείνουν σημαντικά τον απαιτούμενο χρόνο παραμονής του ασθενούς σε κάθε ακτινοθεραπευτική συνεδρία.

Παρά το γεγονός πως δεν υπάρχει ιδιαίτερο πλήθος στοιχείων που να το υποστηρίζει, η τεχνική IMRT, έχει πάρει την θέση ως μέθοδος εκλογής για τις θεραπείες του πνεύμονα σε αρκετά κέντρα ανά τον κόσμο. Η απόδοση δόσης που επιτυγχάνει, σε τόσο συγκεκριμένο χώρο, την καθιστά δελεαστική επιλογή για τη θεραπεία πρώιμου, καθώς



και τοπικώς ανεπτυγμένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου.

Αν και φαίνεται να αποτελεί μεθοδο προτίμησης από πολλά εκ των μελών της ακτινοθεραπευτικής κοινότητας, η IMRT μέθοδος δεν μπορεί να θεωρηθεί πανάκεια για τα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα. Η έλλειψη μελετών που να συγκρίνουν την αποδοτικότητά της, με αυτή των κλασσικών 3D-CRT, καθώς και η ανάγκη χρήσης εξειδικευμένων μηχανημάτων για την εκτέλεση τέτοιων θεραπειών, γεννά πολλά και σε μεγάλο βαθμό αναπάντητα έως τώρα ερωτήματα, για την υπεροχή της μεθόδου αυτής. Ο διαρκώς αυξανόμενος αριθμός των πεδίων που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των μη μικροκυτταρικών καρκινωμάτων, δημιουργεί ένα “χαμηλοδοσιακό μπάνιο”, έναν χώρο δηλαδή εντός του σώματος του ασθενούς, πέριξ του όγκου-στόχου, ο οποίος βομβαρδίζεται διαρκώς και για μεγάλο χρονικό διάστημα από χαμηλής δόσης ακτινοβολία. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με τον υψηλό αριθμό των συνεδριών που απαιτούνται για τη θεραπεία των εν λόγω νεοπλασμάτων (συνεχής επανάληψη του φαινομένου του “χαμηλοδοσιακού μπάνιου”), προκαλεί τον κίνδυνο εμφάνισης ακτινολογικής τοξικότητας (ακτινική πνευμονίτιδα) και μεγαλώνει τον κίνδυνο εμφάνισης περαιτέρω κακοηθειών. Επιπλέον, τίθεται το ερώτημα εάν, περιορίζοντας τόσο ακριβώς τον χώρο της θεραπευτικής ακτινοβολίας, πιθανώς να υποθεραπεύσει μικρομεταστατική νόσο (μεταστατικές εστίες πολύ κοντινά της αρχικής) και προσβεβλημένους λεμφαδένες. Τέλος, οι IMRT θεραπείες απαιτούν πιο αναλυτικό και ακριβή σχεδιασμό, κάνοντας μεγαλύτερο το χρονικό διάστημα από τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου μέχρι τις πρώτες θεραπείες του ασθενούς.

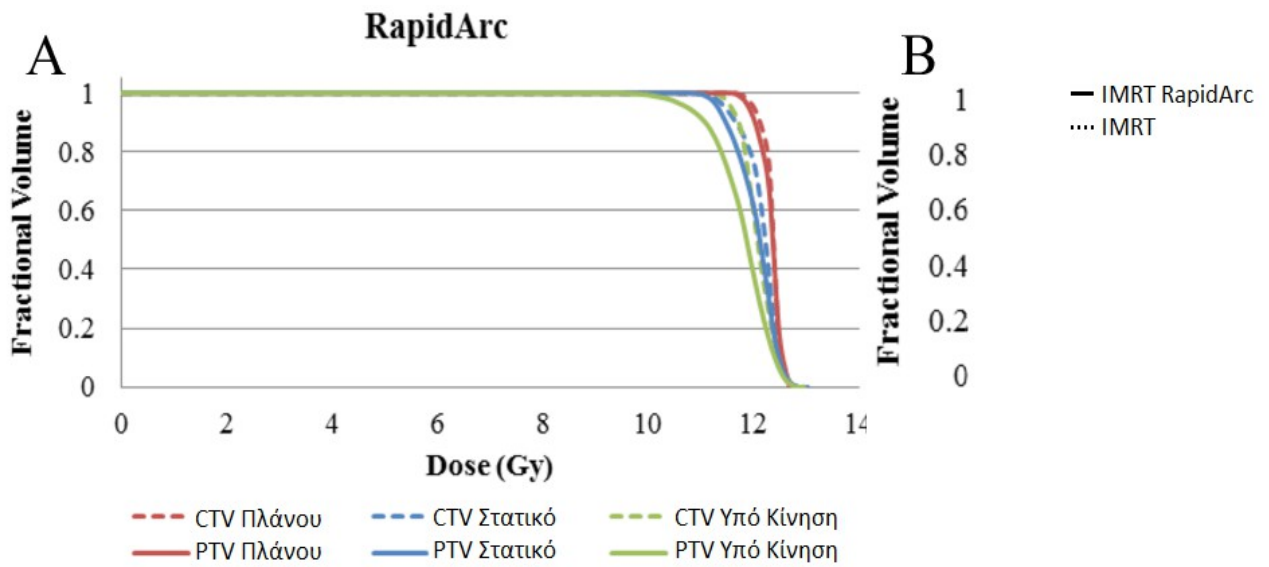


Εικόνα 18: Dose Volume Histogram (DVH) IMRT και 3D-CRT πλάνων θεραπειών. Φαίνεται ξεκάθαρα, η μεγαλύτερη ακτινοβολία όλων σχεδόν των γύρω οργάνων από τα IMRT πλάνα, με ελαχίστως μεγαλύτερη απόδοση δόσης στο PTV. Ιστογράμματα σαν αυτό, γεννούν τα πολυάριθμα ερωτήματα περί της υπεροχής της IMRT θεραπείας, έναντι των άλλων διαθέσιμων τεχνικών.

### 5.1.6. IMRT – RAPIDARC

Αν και πολλά ερωτήματα γεννώνται για την τεχνική διαμορφούμενης έντασης, τα ευρήματα που να την “ενοχοποιούν” για όλα αυτά τα πιθανά προβλήματα, είναι εξίσου ελάχιστα με τα ευρήματα που να συνηγορούν για την υπεροχή της. Ωστόσο, το κύριο μειονέκτημα της τεχνικής, το οποίο δημιουργεί και πρακτικά προβλήματα, τόσο για τον ασθενή όσο και για τα κέντρα ακτινοθεραπείας, είναι οι μεγάλες απαιτήσεις χρόνου που παρουσιάζει. Ο μεγάλος αριθμός πεδίων, δίνει στις IMRT θεραπείες την αξίωσή τους ως πιο αποδοτικές και καλύτερες ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα, αλλά ταυτόχρονα, τις καθιστά πολύ χρονοβώρες. Το κόστος σε χρόνο, είναι ένα σημαντικό ζήτημα. Συνεπάγεται μεγαλύτερη ταλαιπωρία του ασθενούς και κατ' επέκτασιν μεγαλύτερο ψυχολογικό και πιθανόν σωματικό φορτίο για τον ίδιο. Παράλληλα, τα κέντρα ακτινοθεραπείας απαιτούν περισσότερο χρόνο για την εξυπηρέτηση ενός μόνο ασθενούς, κάνοντας έτσι δυνατό, μικρότερο αριθμό θεραπειών που δύνανται να πραγματοποιηθούν σε ένα ωράριο.

Το ζήτημα αυτό του χρόνου, θέλει να αντιμετωπίσει η προηγμένη μορφή των IMRT θεραπειών, οι Rapid Arc IMRT θεραπείες. Στην ουσία, πρόκειται για μια υβριδική τεχνική, η οποία στοχεύει στον συνδυασμό των τεχνικών VMAT και IMRT, ώστε να γίνει χρήση των πλεονεκτημάτων και των δύο, αποκόπτοντας τα ζητήματα που γεννά η χρήση της κάθε μιας ξεχωριστά. Η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοστεί μόνο σε συγκεκριμένους, πλέον προηγμένους γραμμικούς επιταχυντές βάσει ειδικού λογισμικού, επιτυγχάνοντας ταχύτητες έως και οκτώ (8) φορές μεγαλύτερες από τις συμβατικές IMRT. Στην πράξη, ακολουθείται η λογική των τόξων ακτινοβολίας, όπως και στις VMAT θεραπείες, ενώ τα φύλλα του πολύφυλλου κατευθυντήρα κινούνται κατάλληλα κατά την διάσχιση του τόξου ακτινοβολίας, ούτως ώστε να επιτευχθεί η διαμόρφωση της έντασης της δέσμης. Στόχος είναι η χορήγηση της πλήρους δόσης που θα χορηγούσαν συνολικά τα πεδία ενός απλού IMRT πλάνου, σε μία ενιαία περιστροφή του gantry του γραμμικού επιταχυντή.



Εικόνα 19: Dose Volume Histogram (DVH) σύγκρισης της IMRT RapidArc τεχνικής με τις κλασσικές IMRT.



Εικόνα 20: Το μηχάνημα Clinac της αμερικανικής εταιρείας Varian, ικανό να εκτελεί θεραπείες με την IMRT RapidArc τεχνική

## 5.2. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΑΚΤΙΝΕΣ $\gamma$ – GAMMA KNIFE

Οι σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας, στοχεύουν στην χρήση όλων των δυνατών πόρων σε όλη τη διαδικασία της ακτινοθεραπευτικής. Από τη χρήση νέων μεθόδων απεικόνισης για τον προσδιορισμό του όγκου και τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας, μέχρι τη χρήση νέων ακτινοβολιών για την εκτέλεση των ακτινοβολήσεων. Μια τέτοια τεχνική, έχει ξεκινήσει την χρήση ακτίνων  $\gamma$ , για την ακτινοβολήση των όγκων-στόχων. Η κύρια διαφορά μεταξύ των ακτίνων X και των ακτίνων  $\gamma$ , είναι ο τρόπος παραγωγής τους. Αν και οι δύο αποτελούν δέσμες υψηλοενεργειακών φωτονίων, οι μεν ακτίνες X παράγονται τεχνικά, μέσω της σύγκρουσης ηλεκτρονίων σε άνοδο βαρεού μετάλλου, οι δε ακτίνες  $\gamma$  είναι φυσικό προϊόν ακτινοβολήσης από πυρήνες ατόμων.

Το 1967 οι Σουηδοί Λαρς Λέκσελ (Lars Leksell) και Μπόργε Λάρσον (Borje Larsson), παρήγαγαν το πρώτο μηχάνημα που εκμεταλλευόταν ακτίνες  $\gamma$ , για την θεραπεία μικρών όγκων στον εγκέφαλο. Το μηχάνημα αυτό ονομάστηκε Gamma Knife, όνομα το οποίο έχει διατηρήσει μέχρι και σήμερα, και η πηγή της παραγόμενης ακτινοβολίας  $\gamma$  ήταν Κοβάλτιο 60 ( $^{60}\text{Co}$ ). Παρά το τεράστιο αυτό τεχνολογικό άλμα, η λειτουργία της τεχνικής αυτής δεν έχει μεταβληθεί ιδιαίτερα, καθώς και η χρήση της δεν έχει επεκταθεί σε θεραπείες πέραν των εγκεφαλικών όγκων.

Στη σύγχρονη εποχή, παρατηρούνται 6 μοντέλα του μηχανήματος αυτού: α) Μοντέλο U, β) Μοντέλο B, γ) Μοντέλο C, δ) Μοντέλο 4C, ε) PERFEXION και στ) ICON. Τα ακτινοθεραπευτικά αυτά μηχανήματα, χρησιμοποιούν περίπου 200 πηγές  $^{60}\text{Co}$ , ενσωματωμένες κατάλληλα στην κεντρικό τμήμα της μονάδας (gantry). Με τη βοήθεια του κατάλληλου collimator, οι πηγές αυτές παράγουν 200 ευθυγραμμισμένες δέσμες οι οποίες κατευθύνονται σε ένα σημείο εστίασης, το οποίο απέχει περίπου 40 cm απόσταση από τις πηγές αυτές. Η όλη διάταξη είχε τη μορφή “κράνους”, ενώ με αυτή τη διάταξη των πηγών και των κατάλληλων collimator, το πεδίο είναι ακτινικό με διάμετρο ακτίνας 4 - 18 mm στο σημείο εστίασης (ισόκεντρο). Η θεραπεία αυτές είναι χρονοβώρες (απαιτούν το μεγαλύτερο μέρος μιας ημέρας), ωστόσο είναι σχεδόν πάντοτε μονήρεις, δηλαδή χορηγούνται μόνο μια φορά.

## 5.3. CYBER-KNIFE

Ένα εκ των επαναστατικότερων μηχανημάτων, που διατίθεται στο οπλοστάσιο της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας και ακτινοχειρουργικής, είναι το μηχάνημα Cyber-Knife της αμερικανικής εταιρείας Accuray. Στηρίζεται στην στερεοτακτική εντόπιση του όγκου - στόχου και η χορήγηση της δόσης πραγματοποιείται και αυτή με στερεοτακτική λογική. Η θεραπεία που προσφέρει το CyberKnife, είναι μια εντελώς μη επεμβατική μέθοδος, η λογική της οποίας βασίζει τον εντοπισμό της πληγηθείσας ανατομικής περιοχής σε απεικονιστικές τεχνικές. Ο γραμμικός επιταχυντής ο οποίος συναποτελεί το μηχάνημα αυτό είναι των 6 MeV, κάνει χρήση ακτίνων X των  $10^4$  MHz και είναι τοποθετημένος σε έναν ρομποτικό βραχίονα για τον πιο επιδέξιο χειρισμό του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο ρομποτικός βραχίονας να επιτρέπει στο γραμμικό επιταχυντή να ακτινοβολεί με

πολλαπλών διευθύνσεων, υψηλής ακρίβειας, δέσμες ακτινοβολίας (γενικά πάνω από 100) που συγκλίνουν στην επακριβώς καθοριζόμενη περιοχή της νόσου.

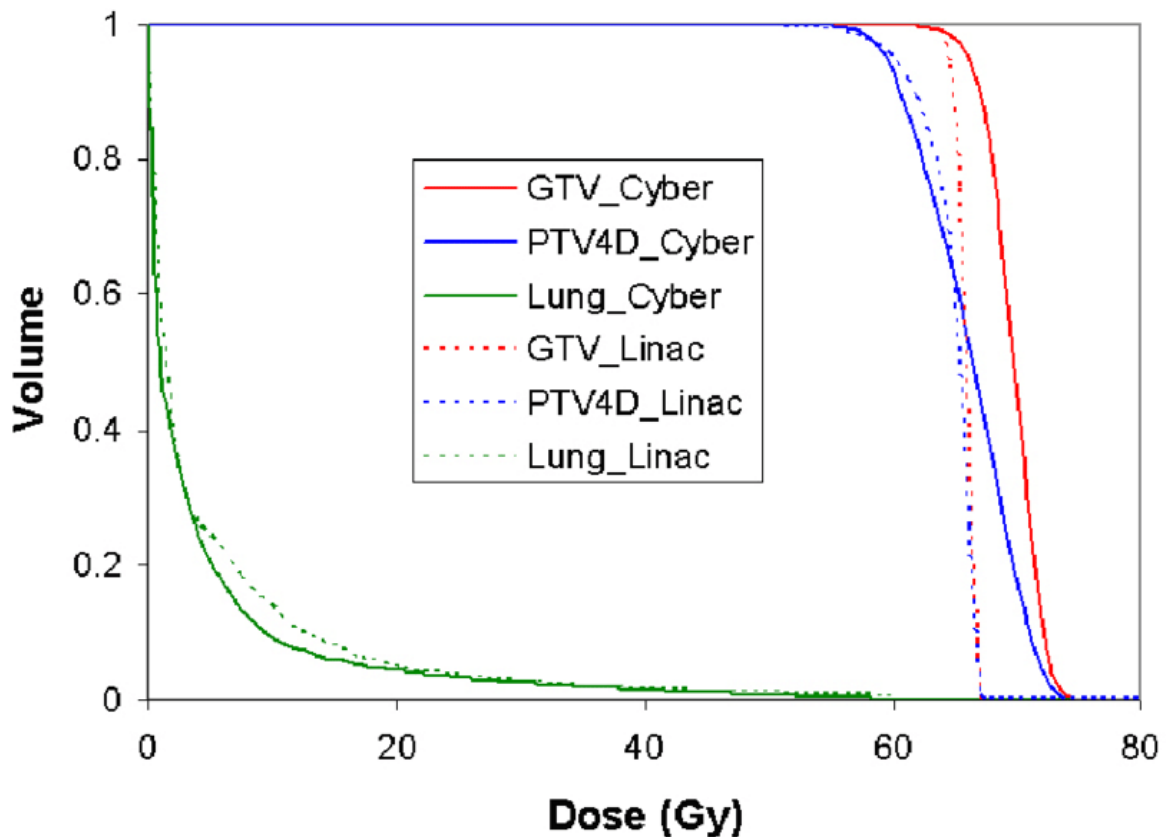


*Εικόνα 21: Ο ρομποτικός βραχίονας του CyberKnife*

Ο σχεδιασμός της θεραπείας αρχίζει με την λήψη ενός ή περισσότερων τρισδιάστατων (3D) ανατομικών εικόνων του ασθενούς (π.χ., εικόνες αξονικής, μαγνητικής ή ποζιτρονικής τομογραφίας). Μετά την λήψη τους, οι 3D τομογραφικές εικόνες αποστέλλονται στην βάση δεδομένων του συστήματος CyberKnife (CyberKnife Data Management Server – CDMS) και από εκεί στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας MultiPlan. Για την δημιουργία και εκτέλεση της θεραπείας απαιτείται τουλάχιστον μια 3D αξονική τομογραφία του ασθενούς σε θέση θεραπείας (CT σχεδιασμού) η οποία χρησιμοποιείται για την δημιουργία ενός 3D μοντέλου του ασθενούς. Πρόκειται ουσιαστικά, για μια πιο εξειδικευμένη και προσεγμένη ως προς το μηχάνημα, διαδικασία εξομοίωσης. Πάνω στο 3D μοντέλο του ασθενούς σχεδιάζονται ανά επίπεδο με ακρίβεια ο όγκος και οι γειτνιάζοντες υγιείς ιστοί που πρέπει να προστατευτούν. Στη συνέχεια το σύστημα υπολογίζει αυτόματα ψηφιακά ανακατασκευασμένες ακτινογραφίες οι οποίες περιγράφουν την θέση του ασθενούς στην CT σχεδιασμού και χρησιμοποιούνται από το σύστημα απεικονιστικής καθοδήγησης (TLS) για την τοποθέτηση του ασθενούς στη θέση θεραπείας και την παρακολούθηση των κινήσεών του κατά την χορήγηση της θεραπείας.

Το σύστημα CyberKnife δίνει τη δυνατότητα χορήγησης διαφορετικών τεχνικών θεραπειών. Μπορεί δηλαδή να δημιουργήσει ισοκεντρικά πλάνα θεραπείας (όλες οι δέσμες ακτινοβολίας κατευθύνονται στο κέντρο του όγκου) σε περιπτώσεις σφαιρικών όγκων (π.χ., μικρές εγκεφαλικές μεταστάσεις) ή μη ισοκεντρικά πλάνα σε περιπτώσεις θεραπειών όγκων πολύπλοκου σχήματος.

Μετά τον σχεδιασμό του όγκου και των κρίσιμων δομών ακολουθεί ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας κατά τον οποίο υπολογίζονται το μέγεθος, η θέση, η κατεύθυνση και η ένταση της κάθε δέσμης ακτινοβολίας που απαιτούνται ώστε να χορηγηθεί η απαιτούμενη θεραπευτική δόση ακτινοβολίας στον όγκο προστατεύοντας παράλληλα του γειτνιάζοντες υγιείς ιστούς.



Εικόνα 22: Dose Volume Histogram (DVH) απόδοσης δόσης στο GTV, 4D-PTV και τον ακτινοβολούμενο πνεύμονα από CyberKnife και από κλασσικό γραμμικό επιταχυντή (LINAC)

Όπως προ καταγράφηκε η τεχνική αυτή έφερε ριζικές αλλαγές στο χώρο της Ακτινοχειρουργικής, ανοίγοντας κατ' επέκταση νέους ορίζοντες στα ήδη υπάρχοντα δεδομένα του τομέα. Πιο αναλυτικά στην τεχνική CyberKnife :

- Δεν υπάρχει αναγκαιότητα για δημιουργία πλαισίου στερεοταξίας όπως αυτή

επιβαλλόταν σε μία επεμβατική μέθοδο .

- Έχει την ικανότητα συνεχούς κατάγραφης της θέσης του ασθενούς (σε πραγματικό χρόνο ) με σκοπό τον ακριβή εντοπισμό της καρκινικής περιοχής , βάση συντεταγμένων του δωματίου θεραπείας .
- Κατευθύνει τη δέσμη ακτινοβολίας μέσα στην on-line προσδιορισμένη θέση . Μέσω της παραπάνω καθοδηγούμενης απεικονοστικά μεθόδου στόχευσης πετυχαίνει χωρική ακρίβεια στην χορήγηση της δόσης της τάξεως των 0,3mm.

Μια τόσο ακριβής και αποδοτική τεχνική θεραπείας, δε θα μπορούσε να απουσιάζει από την θεραπεία νεοπλασιών, σε ένα από τα σημαντικότερα ζωτικά όργανα του ανθρώπινου οργανισμού, τον πνεύμονα. Οι θεραπείες με CyberKnife είναι χρήσιμη για αρχικών σταδίων νόσο, όπου η χειρουργική εξαίρεση είναι δυσχερής ή ακόμη και αδύνατη λόγω ιατρικών δυσχερειών που προκύπτουν από το μικρό μέγεθος των νεοπλασιών σε αυτά τα στάδια. Εφαρμογή βρίσκει η εν λόγω τεχνική και σε μεταστατική νόσο στους πνεύμονες, φαινόμενο πολύ σύνηθες σε ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο. Οι πνεύμονες αποτελούν κύτιο θύμα των μεταστατικών εστιών και όταν η χειρουργική αφαίρεσή τους, παρουσιάζει προβλήματα, η CyberKnife τεχνική μπορεί να προσφέρει λύση στην αντιμετώπισή τους. Τέλος, η μέθοδος χρησιμοποιείται και σε ανεγχείρητο όγκο προχωρημένου σταδίου, καθώς και σε υποτροπιάζουσες νεοπλασματικές μάζες. Σε κάθε περίπτωση, η δυνατότητα καθοδήγησης, σε πραγματικό χρόνο, της δέσμης, με μεγάλες δυνατότητες κίνησης (χάρη στον ρομποτικό βραχίονα) και μεγάλη χρονική ακρίβεια χάρη στο σύστημα Synchrony (ακρίβεια της τάξης των δεκάτων του χιλιοστού), καθιστά την CyberKnife τεχνική μια από τις πλέον αποδοτικές και εξελιγμένες μεθόδους θεραπείας νεοπλασματικών εστιών του πνεύμονα, με μεγάλα ποσοστά επιτυχίας, σε μικρό αριθμό συνεδριών και μάλιστα με μικρές βλάβες στους γύρω ιστούς.

#### **5.4. ΠΡΩΤΟΝΙΑΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Μια διαφορετική μορφή ακτινοβολίας που δύναται να χρησιμοποιηθεί στην ακτινοθεραπευτική προσέγγιση, είναι οι σωματιδιακές ακτινοβολίες. Σε αντίθεση με τις δέσμες φωτονίων X και γ, που χρησιμοποιούνται εκτενώς τόσο διαγνωστικά όσο και θεραπευτικά, οι σωματιδιακές ακτινοβολίες αποτελούνται από πλήθος βαρεών (συνήθως) για τον ατομικό κόσμο σωματιδίων, γεγονός που καθιστά την αλληλεπίδρασή τους με την ύλη στην οποία προσπίπτουν, σημαντικά πιο πιθανή.

Σε άλλους κλάδους της ογκολογίας, ορισμένες σωματιδιακές ακτινοβολίες αποτελούν τον χρυσό κανόνα για την αντιμετώπιση νεοπλασιών (λ.χ. β- σωματίδια για την αντιμετώπιση θυρεοειδικού καρκίνου στην πυρηνική ιατρική). Στις εξωτερικές ακτινοθεραπείες ωστόσο, οι φωτονιακές ιονίζουσες ακτινοβολίες έχουν εδώ και πολλά χρόνια εδραιωθεί ως η μέθοδος εκλογής. Ωστόσο, από τα πρώτα χρόνια εμφάνισης των



εξωτερικών ακτινοθεραπειών, είχε προταθεί η χρήση σωματιδιακών ακτινοβολιών για την καταπολέμηση νεοπλασιών. Συγκεκριμένα το 1946, ο αμερικανός φυσικός Ρόμπερτ Γουίλσον (Robert Wilson), είχε προτείνει τη χρήση μηχανών παραγωγής πρωτονίων για θεραπευτικούς σκοπούς στον τομέα της ακτινοθεραπείας. Παρά όμως την πρότασή του αυτή, το μικρό μήκος πορείας των πρωτονιακών δέσμεων μες στους ιστούς, καθώς και η δυσκολία να παραχθούν τα απαιτούμενης ενέργειας πρωτόνια με την περιορισμένη τεχνολογία της εποχής, στάθηκαν εμπόδιο στο να αναπτυχθεί η συγκεκριμένη μέθοδος. Στη σύγχρονη εποχή, είναι δυνατή η παραγωγή μηχανημάτων τα οποία μπορούν να παράξουν πρωτονιακές δέσμες πολύ υψηλής ενέργειας. Αυτά τα μηχανήματα, ονομάζονται πρωτονιακά κύκλωτρα. Αναπτύχθηκαν κυρίως τη δεκαετία του '90 στη Γερμανία και μέχρι σήμερα, έχει παρατηρηθεί σημαντική πρόοδος στην καλύτερη εξέλιξη και σχεδιασμό των εν λόγω μηχανημάτων, σε επίπεδα τέτοια όπου οι πρωτονιακές δέσμες μπορούν να φτάσουν ενέργεια της τάξης μέχρι και 160MeV. Το βασικό πλεονέκτημα της χρήσης τέτοιων δέσμεων, έχει να κάνει με την προστασία των γειτονικών, της νεοπλασματικής μάζας, ιστών.



*Εικόνα 23: Το πρωτονιακό κύκλωτρο ProBeam της αμερικανικής εταιρείας Varian*

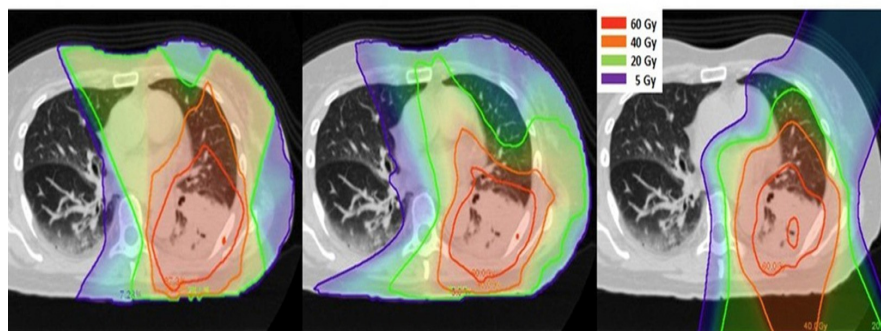
Τα πρωτόνια παρουσιάζουν ιδιαίτερες φυσικές ιδιότητες όσον αφορά την απόδοση ενέργειας στην ύλη με την οποία αλληλεπιδρούν. Σε αντίθεση με τις δέσμες ακτίνων Χ, των οποίων η ενέργεια απόδοσης εξασθενεί όσο ταξιδεύουν στο χώρο, οι πρωτονιακές δέσμες συσσωρεύουν ενέργεια καθώς η κινητική τους ενέργεια περιορίζεται, λόγω της αλληλεπίδρασής τους με την ύλη. Μόλις η κινητική ενέργεια ενός πρωτονίου μηδενιστεί, τότε όλη η συσσωρευμένη του ενέργεια, εκτονώνεται “εξ επαφής” στο σημείο όπου το πρωτόνιο ακινητοποιείται. Αυτή η φυσική ιδιότητα των δέσμεων αυτών, δίνει τη δυνατότητα να αποδοθεί μεγάλη θεραπευτική δόση σε έναν καρκινικό όγκο χωρίς να επιβαρυνθούν ιδιαίτερα από υψηλές δόσεις οι υγιείς ιστοί, που παρεμβάλλονται μεταξύ του όγκου-στόχου και της πηγής της δέσμης (κεφαλή κυκλώτρου). Η τροχιά την οποία θα



ακολουθήσει η πρωτονιακή δέσμη, προκειμένου να εξασφαλισθεί η πρόσπτωσή της πάνω στον όγκο-στόχο, καθορίζεται με τη χρήση μαγνητικών πεδίων. Ουσιαστικά, κατά τον σχεδιασμό ενός πλάνου πρωτονιακής θεραπείας, το PTV έχει ορισθεί ως ένα τρισδιάστατο σύνολο ψηφιακών ογκοστοιχείων (voxel). Ο χώρος που καλύπτει το σύνολο των voxel του PTV, ονομάζεται ψηφιοπλέγμα (raster).

Αν και η σχεδίαση ενός πρωτονιακού πλάνου θεραπείας παρουσιάζει μεγάλες απαιτήσεις, η προοπτική της απόδοσης υψηλής δόσης στα καρκινικά κύτταρα, με μεγάλη προστασία για τα υγιή κύτταρα που βρίσκονται πέριξ των καρκινικών μαζών, καθιστά το μέλλον των πρωτονιακών θεραπειών λαμπρό. Όργανα όπως ο πνεύμονας, που βρίσκονται σε ανατομικές περιοχές οι οποίες παρουσιάζουν μεγάλο αριθμό σημαντικών OAR (λ.χ. καρδιά, οισοφάγος), μπορούν να επωφεληθούν πάρα πολύ από την εφαρμογή θεραπειών. Μιας και τα κέντρα που παρέχουν πρωτονιακές θεραπείες, ωστόσο, δεν είναι πολλά (το 2009, απαντώνταν 25 σε όλον τον κόσμο), οι πρωτονιακές θεραπείες για νεοπλασίες του πνευμονικού παρεγχύματος, περιορίζονται σε ανεγχείρητα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα, ασθενείς με περιορισμένο αριθμό εγχειρήσιμων καρκινικών εστιών, των οποίων ο οργανισμός όμως δεν θα μπορέσει να ανταπεξέλθει σε χειρουργική εξαίρεση, καθώς και σε υποτροπιάζον καρκίνο, μετά από χειρουργική αφαίρεση. Σε κάθε περίπτωση, προκειμένου η θεραπεία να κρίνεται αποδοτική, η νόσος δεν πρέπει να έχει επεκταθεί πέραν της θωρακικής κοιλότητας.

## Dose distributions



Conformal Radiotherapy

IMRT

Proton Therapy

*Εικόνα 24: Ισοδοσιακές γραμμές απόδοσης δόσης σε CRT, IMRT και πρωτονιακή θεραπεία*

### 5.4.1. ΤΕΧΝΙΚΗ IMPT - ΔΙΑΜΟΡΦΟΥΜΕΝΗΣ ΕΝΤΑΣΗΣ ΠΡΩΤΟΝΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ένας από τους βασικότερους παράγοντες, που άνοιξαν το δρόμο για την ευρύτερη

χρήση των πρωτονιακών δέσμεων για εξωτερική ακτινοθεραπεία, ήταν η ανάπτυξη των θεραπειών διαμορφούμενης έντασης. Ουσιαστικά, η λογική των θεραπειών IMRT, βρίσκει εφαρμογή μέσω παρόμοιων μέσων και στις πρωτονιακές δέσμες. Χρησιμοποιώντας, στο παράθυρο εξόδου του κυκλότρου, έναν κατευθυντήρα παρόμοιων φυσικών προδιαγραφών με τον MLC, αποκόπτονται πρωτόνια τα οποία δεν παρουσιάζουν ενέργεια που να συνάγει με την επιθυμητή ενέργεια της δέσμης. Με αυτόν τον τρόπο, η δέσμη που φτάνει τελικά στο σώμα του ασθενούς, παρουσιάζει υψηλή ομοιογένεια, με αποτέλεσμα η απόδοση της θεραπευτικής δόσης να γίνεται σε ένα μικρό εύρος βάθους στο σώμα του ασθενούς, το οποίο υπό τις κατάλληλες γωνίες θα αντιστοιχεί στο εύρος που καλύπτει ο όγκος στόχος. Η τεχνική αυτή, δανείζεται την λογική των IMRT θεραπειών, διαμορφώνοντας μια ομογενούς έντασης δέσμη και γι' αυτό ονομάζεται Διαμορφούμενης Έντασης Πρωτονιακή Θεραπεία ή IMPT, διεθνώς (Intensity Modulated Proton Therapy). Η παραγόμενη πρωτονιακή δέσμη, είναι εξαιρετικά λεπτή και ακριβής, θυμίζοντας τις πρώτες δέσμες “μολύβι” ακτίνων Χ που χρησιμοποιούσαν οι πρώτοι αξονικοί τομογράφοι, χαρίζοντας έτσι στη τεχνική και ένα δεύτερο, “ανεπίσημο” όνομα, αυτό της Πρωτονιακή Θεραπείας δέσμης μολύβι (Pencil Beam Proton Therapy).

Η IMPT θεραπεία, χαρίζει μεγάλη προοπτική για την θεραπεία με υψηλής ενέργειας δέσμες, με ακόμη περαιτέρω προστασία των υγιών ιστών αφού πέραν της χρήσης πρωτονιακής δέσμης, η διαμόρφωση της έντασης της δέσμης αυτής, καθιστά την απόδοση θεραπευτικής δόσης στον όγκο-στόχο, ακόμη μεγαλύτερη, με τις “διαρροές” υψηλών δόσεων προς τους πέριξ υγιείς ιστούς, να μικραίνει σημαντικά

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΥΓΧΡΟΝΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΣΤΟ ΟΡΓΑΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

### **6.1 ΟΙ ΣΥΓΧΡΟΝΕΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

#### **6.1.1. ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας στην αντιμετώπιση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ΜΜΚΠ), είναι μεγάλης σημασίας. Η χρήση της μεθόδου, γίνεται βάσει του σταδίου της νόσου καθώς και της μεταστατικής και επεκτατικής συμπεριφοράς, που η ίδια παρουσιάζει.

Η ριζική ακτινοθεραπεία, προτείνεται μόνο για ασθενής πρώιμου σταδίου, των οποίων η νόσος κρίνεται ανεγχείρητη (λόγω προχωρημένης ηλικίας, κακής καρδιοπνευμονικής λειτουργίας κ.α.). Το σχέδιο θεραπείας που προτείνεται, είναι συνήθως συμβατική κλαματοποιημένη ακτινοθεραπεία (συνήθως 60-70Gy σε κλάσματα των 2.0Gy), χωρίς ωστόσο τα αποτελέσματα και τα ποσοστά επιβίωσης, να είναι τόσο καλά όσο σε εγχειρημένους ασθενείς. Η κλασσική ακτινοθεραπεία συνιστάται σε περιπτώσεις

μεγάλων εστιών (όγκοι άνω των 5εκ.) και για κεντρικούς όγκους. Σχήματα που δεν υπερβαίνουν τις 5 (σπανιότερα 6) συνεδρίες, μπορούν να θεωρηθούν στερεοστατικά (πρότυπο ΗΠΑ). Σε τέτοια πλάνα, για κεντρικούς όγκους, η μέγιστη ανεκτή δόση είναι τα 50Gy και προτείνεται να μοιράζεται σε 5 συνεδρίες. Εναλλακτικά πλάνα, προτείνουν συντομότερης διάρκειας θεραπεία (3 συνεδρίες) με υψηλότερα ποσά δόσης, της τάξεως των 54-60Gy, ωστόσο τα πλάνα αυτά προτείνεται να αποφεύγονται. Πιο σύγχρονες τεχνικές, όπως η εξωκρανιακή στερεοτακτική ακτινοθεραπεία, χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με σταδίου I νόσο, καθώς και ορισμένους, επιλεγμένους, με νόσο σταδίου IIA. Σε κάθε περίπτωση, για ασθενείς σταδίου N0-I, δεν προτείνεται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, μιας και είναι συνδεδεμένη με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας.

Για ασθενείς με πιο προχωρημένου σταδίου νόσο, η συνεισφορά της ακτινοθεραπείας, γίνεται υπό άλλη μορφή. Ασθενείς με στάδιο νόσου II ή III, προτείνεται να υποβάλλονται σε συνδυασμό ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία. Το προτινόμενο πλάνο για τους ασθενείς αυτούς, κυμαίνεται στα ίδια πλαίσια με το πλάνο που χορηγείται σε ασθενείς πρώιμου σταδίου με ανεγχείρητη νόσο, δηλαδή 60-70Gy (ανώτατο επιτρεπτό όριο: 74Gy) σε κλάσματα των 2.0Gy. Μια νέα προοπτική ωστόσο, αποτελεί ο υπερκερματισμός και ο υποκερματισμός της δόσης. Υπερκερματισμός, σημαίνει η υπερτμηματοποίηση της χορηγούμενης δόσης, σε δύο ή και περισσότερα ημερίσια κλάσματα, χαμηλότερης δόσης σε διαφορετικό χρόνο της ημέρας. Αν και η μέθοδος αποδίδει αξιοσημείωτα οφέλη στη βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης, η γενικευμένη χρήση της παρουσιάζει προκλήσεις. Τα κυριότερα προβλήματα που ελλοχεύουν στην πιο γενικευμένη χρήση της μεθόδου, έχουν να κάνουν με την ανάγκη χορήγησης της δόσης ενός ασθενή δύο ή και περισσότερες φορές την ημέρα, με αποτέλεσμα τόσο την περαιτέρω ημερίσια ταλαιπωρία του ήδη ταλαιπωρημένου ασθενή, όσο και την απασχόληση πόρων των θεραπευτικών τμημάτων, για την περίπτωση ενός μόνο ασθενούς. Ο υποκερματισμός της δόσης, παρουσιάζει ουσιαστικά την αντίθετη λύση, δηλαδή την αύξηση της χορηγούμενης δόσης, σε μια μόνο απαιτούμενη ημερίσια χορήγηση. Αυτό σαν αποτέλεσμα οδηγεί στον μικρότερο αριθμό συνολικά απαιτούμενων συνεδριών και κατ' επέκτασιν στον μικρότερο τμηματισμό των δόσεων. Η εν λόγω μέθοδος χρησιμοποιείται επιτυχώς σε νεοπλασματικές νόσους άλλων οργάνων, με σημαντικά αποτελέσματα στις θεραπείες του μαστού και του προστάτη. Όσον αφορά τη θεραπεία ΜΜΚΠ ωστόσο, υπάρχουν ανησυχίες για τη χρήση της μεθόδου, μιας και οι αυξημένες δόσεις, αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ακτινικής τοξικότητας, στο ιδιαίτερα ευαίσθητο "περιβάλλον" το μεσοθωρακίου. Παρά τις ανησυχίες αυτές, τα οφέλη που παρουσιάζει η μέθοδος, ιδιαίτερα όσον αφορά το ελαχιστοποιημένο κόστος και την ευκολότερη και γρηγορότερη διαχείριση ασθενών σε κέντρα με μεγάλο όγκο θεραπευόμενων, έχουν τραβήξει την προσοχή της ακτινοθεραπευτικής κοινότητας. Χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο, ήδη χρησιμοποιούν σε ευρεία χρήση, κλάσματα των

2.75Gy.

Προεγχειρητικά, η ακτινοθεραπεία χορηγείται σχεδόν πάντοτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, η οποία σε αυτή τη περίπτωση, έχει σκοπό την ακτινοευαισθητοποίηση των καρκινικών ιστών. Προεγχειρητικό σχήμα, προτείνεται για ασθενείς σταδίου IIIA, καθώς και για περιπτώσεις, όπου η νόσος εντοπίζεται στις κορυφές των πνευμόνων και είναι εγχειρίσιμη. Σε τέτοια σχήματα, χορηγείται κλασματοποιημένη δόση των 45-54Gy, σε κλάσματα των 1.8-2.0Gy. Μετεγχειρητικά, η ακτινοθεραπεία χορηγείται σε τέσσερις περιπτώσεις:

- Μετά από πλήρη εκτομή μιας περιοχής (bronchal stump), χορηγείται δόση 50-54Gy σε κλάσματα 1.8-2.0Gy
- Το ίδιο σχήμα, χορηγείται και για υψηλού κινδύνου λεμφαδενικούς σταθμούς
- Σε λεμφαδενικές επεκτάσεις που εντοπίζονται εξωκαψικά ή μικροσκοπικά θετικά όρια, χορηγούνται 54-60Gy σε κλάσματα των 1.8-2.0Gy
- Σε υπολείμματα όγκου, χορηγούνται 60-70Gy σε κλάσματα των 2.0Gy

Τέλος, για ασθενείς προχωρημένου μεταστατικού σταδίου (στάδιο IV), η ακτινοθεραπεία χρησιμεύει ως μέθοδος άμβλυνσης του πόνου ή πρόληψης συμπτωμάτων.

### **6.1.2. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΠ), αποτελεί το 15-20% των κακοηθειών του πνευμονικού παρεγχύματος. Κύριο χαρακτηριστικό της νόσου, αποτελεί ο υψηλός χρόνος διπλασιασμού καθώς και η τάση για πρώιμες, απομακρυσμένες μεταστάσεις. Οι μεταστάσεις αυτές είναι συνήθως αιματογενείς, ενώ μόλις το ένα τρίτο των περιπτώσεων, παρουσιάζει νόσο περιορισμένη στον πνεύμονα. Ο ΜΚΠ είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε αρχική ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ωστόσο τα ποσοστά υποτροπιάζουσας νόσου είναι μεγάλα, με υψηλά μάλιστα ποσοστά θνησιμότητας.

Οι περισσότεροι ασθενείς με πρώιμου σταδίου νόσο, υποβάλλονται σε συνδυασμό ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, ως θεραπευτική προσέγγιση εκλογής. Δυνητικά χειρουργίσιμο είναι ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών, της τάξεως του 2-5%, ενώ σε προχωρημένα στάδια της νόσου, η χημειοθεραπεία δρα κυρίως ως αναλγητικός παράγοντας και ως μέσο παράτασης της επιβίωσης του ασθενούς. Σε κάθε περίπτωση, η ακτινοθεραπεία συνιστάται μόνο σε πρώιμη νόσο και πάντοτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Το σχήμα που προτείνεται, είναι το “συμβατικό” σχήμα των 60-70Gy σε κλάσματα των 2.0Gy, ή υπερκερματισμένο πλάνο των 45Gy με δύο ημερήσιες δόσεις σε

κλάσματα των 1.5Gy, με τουλάχιστον 6 ώρες διαφορά μεταξύ των δύο δόσεων. Η επιλογή του σχήματος, γίνεται βάσει του μεγέθους του GTV και της θέσης της ακτινοθεραπείας (πρώιμη ή όψιμη), ενώ σημαντικός είναι ο χρόνος χορήγησης σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (διαδοχικά ή ταυτόχρονα). Νέες, προηγμένες τεχνικές τόσο στο στάδιο της “χαρτογράφησης” όσο και στο στάδιο της θεραπείας, χρησιμοποιούνται για την επίτευξη καλύτερων αποτελεσμάτων, ειδικά με τη χρήση PET/CT για τον εντοπισμό του όγκου και τη χρήση IMRT θεραπειών για καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Σε πιο προχωρημένου σταδίου νόσο, η ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη σε τοπικά εκτεταμένη εστία που παρουσιάζει πλήρη ή καλή ανταπόκριση. Οι αγωγές κυμαίνονται μεταξύ δόσεων των 30Gy σε 10 ημερίσια κλάσματα και των 60Gy σε 30 ημερίσια κλάσματα.

### **6.1.3. ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ**

Ο εγκέφαλος, αποτελεί ένα από τα συνηθέστερα σημεία μεταστάσεων από πρωτοπαθή καρκίνο του πνεύμονα. Σε τελικού σταδίου νόσο (στάδιο IV), το 20-40% των ασθενών με ΜΜΚΠ, παρουσιάζουν μεταστάσεις στο εγκεφαλικό παρέγχυμα. Σε αυτό το στάδιο, η πρόγνωση είναι πτωχή και η θέση της ακτινοθεραπείας, έχει κυρίως να κάνει με την απάλυνση των συμπτωμάτων του πόνου και την επιμήκυνση της επιβίωσης.

Σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, που παρουσιάζουν εγκεφαλικές μεταστάσεις, προτείνεται ακτινοβόληση ολόκληρου του εγκεφάλου (Whole Brain Radiotherapy – WBRT). Το σύνηθες σχήμα που ακολουθείται, είναι της τάξεως των 20-40Gy σε 5-20 κλάσματα. Ωστόσο και άλλα σχήματα προτείνονται, με κύριες εναλλακτικές το σχήμα των 30Gy, 10 κλασμάτων και το σχήμα των 20Gy σε 5 κλάσματα για ασθενείς που παρουσιάζουν χαμηλή φυσική κατάσταση. Αν και στο WBRT, στοχεύεται η ακτινοβόληση ολόκληρου του παρεγχύματος του εγκεφάλου, σε περιπτώσεις ασθενών με καλή πρόγνωση, αξίζει να ληφθεί μέριμνα, ούτως ώστε να προφυλαχθεί η περιοχή του ιπποκάμπου. Σε αυτές τις περιπτώσεις, προτείνεται και η χορήγηση μεμαντίνης, μέσω φαρμακευτικής αγωγής που γίνεται παράλληλα με το WBRT και για 6 μήνες μετά. Για περιορισμένου αριθμού εγκεφαλικές μεταστατικές εστίες, προτιμάται η στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (SRS) με εκτεταμένη χρήση μηχανημάτων Gamma-Knife, ιδιαίτερα στο εξωτερικό.

Ριζική ακτινοθεραπεία των μεταστάσεων (όχι μόνο του εγκεφάλου) σε καλά επιλεγμένους ασθενείς, που χαρακτηρίζονται από καλή φυσική κατάσταση, μπορεί να επιτύχει παρατεταμένη επιβίωση, δεδομένου πάντα του ότι έχει χορηγηθεί ριζική ακτινοθεραπεία και για τη θωρακική νόσο. Για εστίες μικρότερες των 3εκ. Που αριθμούν λιγότερες των τριών, η χρήση στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας, επιτυγχάνει επιμήκυνση της επιβίωσης και ανακούφιση των συμπτωμάτων, με πολύ χαμηλή, ανεκτών επιπέδων

τοξικότητα.

Σε περιπτώσεις ΜΚΠ, η εμφάνιση εγκεφαλικών μεταστάσεων, συνδέεται και πάλι με πολύ προχωρημένου σταδίου νόσο (στάδιο IIB, III και IV). Μάλιστα, έρευνες παρουσιάζουν το ποσοστό ασθενών με ΜΚΠ που αναπτύσσουν εγκεφαλικές μεταστάσεις, να κυμαίνεται από 30% έως ακόμη και 80%, ενώ ένα ποσοστό 10-15% ασθενών με τον εν λόγω τύπο καρκίνου, παρουσιάζει μεταστάσεις στον εγκέφαλο, κατά την στιγμή της διάγνωσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικής ακτινοθεραπείας εγκεφάλου, συνήθως σε σχήμα των 25Gy σε 10 ημερίσια κλάσματα, για χορήγηση σε WBRT. Σχήματα με αυξημένες δόσεις, παρουσιάζουν αυξημένη τοξικότητα και θνησιμότητα και για αυτό και δεν προτείνονται. Ασθενείς με χαμηλή νευρολογική λειτουργία και κακή φυσική κατάσταση, συνιστάται να αποφεύγουν προφυλακτική ακτινοθεραπεία. Σε κάθε περίπτωση, ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε προφυλακτική WBRT, θα πρέπει να υποβάλλονται μετά το πέρας της οξείας τοξικότητας της κυρίως ακτινοθεραπείας και μετά το πέρας του χημειοθεραπευτικού κύκλου. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν θα υποβληθούν σε προφυλακτική WBRT, θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για ενδοκρανιακές μεταστάσεις, με προγραμματισμένα CT και MRI scans. Μια εναλλακτική μέθοδος (στην οποία έγινε αναφορά στην υποενότητα 5.1.3), αν και όχι τόσο ευρείας χρήσης, είναι η ακτινοχειρουργική, με τη χρήση Gamma-knife. Η μέθοδος, αν και δεν απολαμβάνει ευρεία εφαρμογή, έχει δείξει σημαντικά υψηλά ποσοστά ελέγχου των εγκεφαλικών μεταστάσεων. Η μέση δόση που χορηγείται κυμαίνεται λίγο κάτω από τα 20Gy (συνήθως μεταξύ 13-22Gy), ενώ η θεραπεία μπορεί να γίνει σε μία ή περισσότερες συνεδρίες. Ο αριθμός αυτός εξαρτάται από το πλήθος των μεταστατικών εστιών, το μέγεθός τους και την απάντησή τους στην πρώτη χορήγηση.

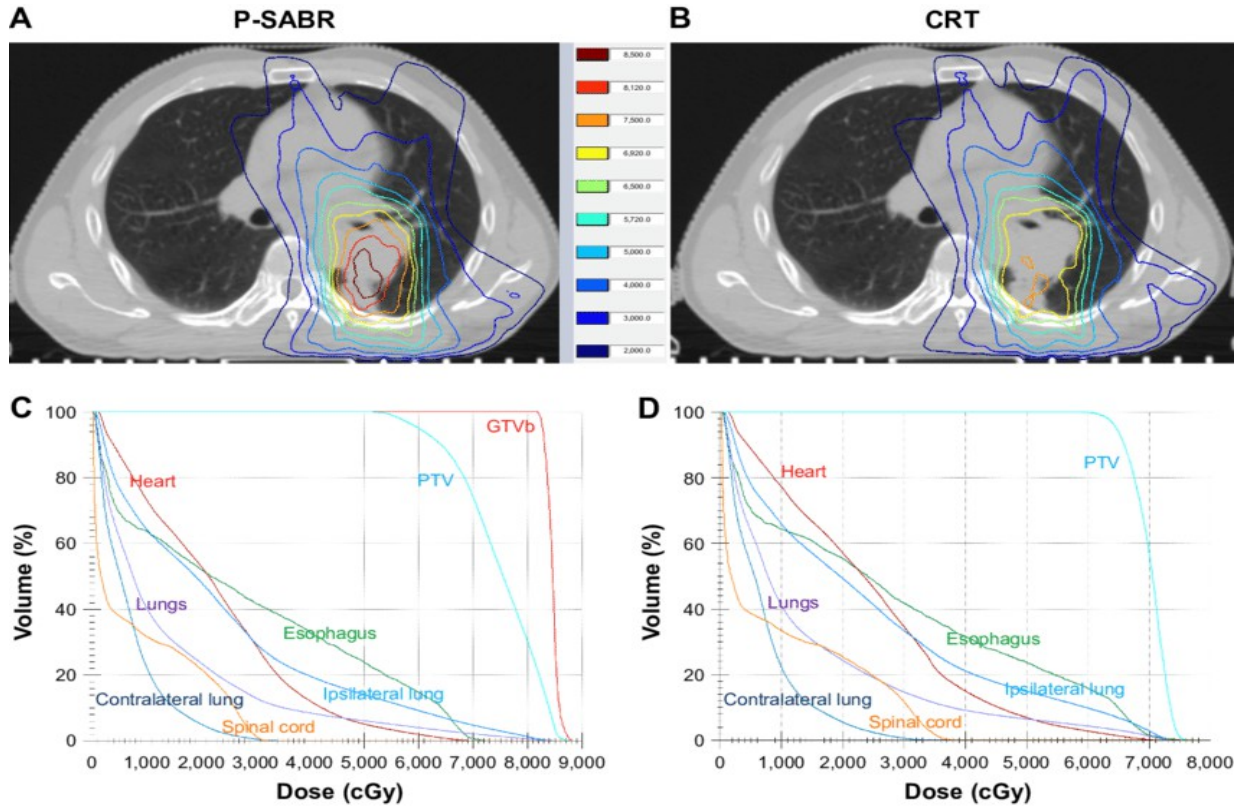
## **6.2. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΤΗΣ ΚΑΘΕΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

### **6.2.1. SABR ENANTI 3D-CRT ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ**

Το 85% των νεοπλασιών του πνευμονικού παρεγχύματος, αποτελούν κάποια μορφή μη μικροκυτταρικού καρκίνου, ο οποίος τύπος τυγχάνει και ο πιο επιθετικός και γοργά αναπτυσσόμενος. Η εντόπιση των νεοπλασματικών εστιών τέτοιας φύσης, από τα πρώτα κιόλας της στάδια, είναι κομβικής σημασίας για την επιτυχή αντιμετώπισή τους καθώς βελτιώνει τις πιθανότητες επιτυχούς περιορισμού και απομάκρυνσης της νόσου, προτού προλάβει να δημιουργήσει συστηματικά προβλήματα. Ωστόσο στα στάδια αυτά της νόσου, οι εστίες των καρκινωμάτων είναι ακόμη πολύ μικρές σε μέγεθος, απαιτώντας έτσι υψηλής ακρίβειας θεραπευτική προσέγγιση, τόσο για την ακριβέστερη εναπόθεση της δόσης στους καρκινικούς ιστούς, όσο και για την προστασία των γύρω υγείων ιστών και OAR. Τις τελευταίες δεκαετίες, με την χρήση των εικονικώς

καθοδηγούμενων θεραπειών (IGRT) καθώς και την εφαρμογή πλάνων στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας (SABR), η ακριβής χορήγηση θεραπευτικής δόσης, σε όγκους στόχους μικρών διαστάσεων, οδήγησε και συνεχίζει να οδηγεί σε υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο, καθώς και σε μικρότερα ποσοστά εμφάνισης υποτροπιάζουσας νόσου.

Βάσει των προαναφερθέντων, τα πλεονεκτήματα των τεχνικών SABR έναντι των 3D-CRT, γίνονται ξεκάθαρα, και για αυτό καλούνται να αξιολογηθούν ως προς την απόδοσή τους στον καρκίνο του πνεύμονα. Η ανάγκη για αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων, έγκειται στο γεγονός ότι, η λογική των Στερεοτακτικών θεραπειών, δηλαδή αυτή ενός σταθερού όγκου, ο οποίος ακτινοβολείται (όσο το δυνατόν) ομοιόμορφα και επαναλήψιμα, αποτελεί ιδιαίτερη πρόκληση στην περίπτωση του πνεύμονα. Ο ακτινοθεραπευτής, καλείται να αντιμετωπίσει την αναπνευστική κίνηση του ασθενούς και να λάβει μέτρα προκειμένου οι συνεδρίες να είναι ορθά επαναλήψιμες. Κύριως γνώμονας στον σχεδιασμό ενός πλάνου θεραπείας SABR, αποτελεί η προστασία των παρακείμενων OAR, τα οποία είναι πολυάριθμα, για το πνευμονικό παρέγχυμα. Η αυξημένη ακρίβεια που παρέχει η τεχνική SABR, γίνεται ευκόλως αντιληπτή, τόσο από τα Ιστογράμματα Δόσης-Όγκου, όσο και από την καλύτερη και πιο περιορισμένη οριοθέτηση των ισοδοσιακών γραμμών που παρουσιάζουν οι τεχνικές, που αποτελούν μέθοδο Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας.



Εικόνα 25: Ισοδοσιακές Γραμμές και DVH θεραπείας SABR (αριστερά), έναντι Ισοδοσιακών Γραμμών και DVH για πλάνο θεραπείας, με μέθοδο CRT στον ίδιο όγκο (δεξιά).

Αν και τα ραδιοβιολογικά αποτελέσματα που αναμένονται από τις τεχνικές SABR, είναι σαφώς καλύτερα και αποδοτικότερα από αυτά που αναμένονται από τις CRT θεραπείες, υπάρχουν δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν, πως πιθανόν τα θεωρητικά αποτελέσματα αυτά, να μην αντικατοπτρίζουν την αλήθεια, τουλάχιστον όχι για κάθε περίπτωση. Μελέτες (από τις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο κυρίως) πάνω σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο, πρώιμου σταδίου, δείχνουν πως οι διαφορές μεταξύ του ποσοστού επιβίωσης για ασθενείς που ακολούθησαν SABR ή CRT θεραπευτικό πλάνο, δεν είναι ιδιαίτερα σημαντικές, με μερικές έρευνες να θεωρούν πως η διαφορά είναι σχεδόν ανύπαρκτη. Αυτό υποστηρίζει την άποψη, πως σε περιπτώσεις πρώιμης νεοπλασματικής νόσου, οι 3D-CRT θεραπείες αποτελούν μια εξίσου βιώσιμη εναλλακτική λύση, για περιπτώσεις όπου η εφαρμογή ενός SABR πλάνου, παρουσιάζει μεγάλες δυσκολίες. Ωστόσο, αυτά τα αποτελέσματα, δεν είναι ευρέως αποδεκτά από την ακτινοθεραπευτική κοινότητα, μιας και σχεδόν πάντοτε το δείγμα των ασθενών είναι μικρό (σπανίως μεγαλύτερο των 100 ατόμων) και συχνά περιορίζεται σε ιδιαίτερα συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα (ηλικιωμένοι, 70-80 ετών κυρίως).

Με βάση όλα τα παραπάνω, είναι σαφές το γιατί οι τεχνικές SABR αποτελούν τον



“χρυσό κανόνα” όσον αφορά την θεραπεία, πνευμονικών κακοηθειών, αλλά και το γιατί αναμένονται σχεδόν πάντοτε, καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα, σε ασθενείς που υποβάλλονται στις εν λόγω θεραπείες. Παρόλα αυτά, θα ήταν εσφαλμένο να θεωρήσει κανείς πως οι 3D-CRT, δεν βρίσκουν πλέον εφαρμογή στην ακτινοθεραπεία του πνεύμονα, μιας και όπως προαναφέρθηκε, είναι πιθανόν η εφαρμογή Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας, να παρουσιάσει δυσκολίες στο ιδιαίτερα κινητικό πνευμονικό παρέγχυμα. Ακόμη και αν το μεγαλύτερο μέρος της επιστημονικής κοινότητας, δεν συμφωνεί στο αν είναι εξίσου ή λιγότερο αποδοτικές από τις SABR, οι 3D-CRT θεραπείες αποτελούν μια βιώσιμη και σίγουρα έστω έως έναν βαθμό αποτελεσματική εναλλακτική.

Στη σύγχρονη εποχή, οι SABR τεχνικές ακτινοθεραπείας έχουν εδραιωθεί ως οι μέθοδοι εκλογής για θεραπεία ΜΜΚΚ. Στην κατηγορία των στερεοτακτικών θεραπειών, συναντάμε πολλές από τις μεθόδους που αναλύθηκαν στα προηγούμενα κεφάλαια, με τις κυριότερες εξ αυτών που βρίσκουν εφαρμογή στην θεραπεία ΜΜΚΚ να είναι η IMRT, η VMAT και η Cyber-Knife, ενώ πλέον σύγχρονες μέθοδοι, επιχειρούν να εκμεταλλευτούν και την Rapid-Arc.

Η επιλογή της μεθόδου που θα επιλεγεί ωστόσο, αν επιλεγεί μια εξ αυτών, δεν είναι εύκολη. Αυτό οφείλεται στην πολυποίκιλλη φύση των νεοπλασιών που συγκαταλέγονται στον όρο Μη Μικροκυτταρικά Καρκινώματα, μιας και διαφορετικές νόσοι που εμπεριέχονται του χαρακτηρισμού αυτού, εμφανίζουν διαφορετικό ρυθμό ανάπτυξης, διαφορετική μεταστατική συμπεριφορά καθώς και προτιμώμενο εντοπισμό. Όλα αυτά τα κριτήρια, σε συνδυασμό ή και το καθένα μεμονομένο, μπορεί να αχρηστεύσει ένα πλάνο θεραπείας, που φαινομενικά θα ήταν αποτελεσματικό. Η επιλογή της μεθόδου λοιπόν, πρέπει να γίνεται κατά περίπτωση με ιδιαίτερη βαρύτητα τον ακριβή εντοπισμό της εστίας της νόσου και των πιθανών επιπτώσεων της ακτινοβολίας στα παρακείμενα OAR.

Είναι σημαντικό να σημειωθεί, πως η χορήγηση ακτινοθεραπείας, προτείνεται να εφαρμόζεται σε ασθενείς με νόσο σταδίου I και II. Σε αυτά τα στάδια, η νόσος είναι ακόμη μικρή σε μέγεθος, μερικές φορές αδρανής αλλά συνηθέστερα τοπικώς ανεπτυγμένη. Αυτό συνεισφέρει στην εφαρμογή της θεραπείας, αφού προσφέρει έναν σαφή στόχο για τις θεραπευτικές δέσμες. Όπως και σε κάθε άλλο σημείο του σώματος, έτσι και στο πνευμονικό παρέγχυμα, είναι σημαντική η επικέντρωση της δέσμης πάνω στον όγκο, με παράλληλη ελάχιστη δυνατή επιβάρυνση των υγιών ιστών γύρω αυτού. Οι τεχνικές IMRT και VMAT, μεριμνούν για το πρόβλημα αυτό, η κάθε μια με διαφορετικό τρόπο. Για αυτόν τον λόγο, η χρήση των δύο τεχνικών, είναι σύνηθης σε πνευμονικές νεοπλασίες. Ωστόσο η κάθε μια από αυτές, μπορεί να προσφέρει διαφορετικά πλεονεκτήματα “σε βάρος” της άλλης και η επιλογή μεταξύ των δύο γίνεται με ορισμένα κριτήρια κατά νου.

### 6.2.2. ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ VMAT ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Ένα από τα κύρια κριτήρια, αποτελεί η απόδοση της δόσης στον όγκο στόχο. Οι IMRT θεραπείες, προκειμένου να αυξήσουν το ποσό της δόσης που χορηγούν στον όγκο στόχο, απαιτούν μεγαλύτερο αριθμό πεδίων, με σκοπό ο όγκος να ακτινοβοληθεί από πολλές γωνίες, ούτως ώστε να υπάρξει ομοιόμορφη κάλυψη του όγκου στόχου από τις θεραπευτικές δέσμες. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, η κατανομή των Gray (Gy) στον όγκο στόχο να γίνεται πιο ομογενώς, σε κάθε πλευρά και επιφάνειά του. Αυτό ωστόσο, έχει δύο κύρια μειονεκτήματα· πρώτον, τα OAR που βρίσκονται γύρω από την εστία ακτινοβολίας, γίνονται δέκτες πολλαπλών υψηλοενεργειακών δέσμεων, ακόμη και με τη κάλυψη που προσφέρουν τα φύλλα του MLC. Δεύτερον, η περιοχή γύρω από τον όγκο-στόχο, υπόκειται στη συσσώρευση πολυάριθμων φωτονίων, χαμηλότερης ενέργειας, τα οποία ωστόσο “λιμνάζουν” στην περιοχή, μιας και η χαμηλότερη ενέργειά τους, τα καθιστά αδύναμα στο να αλληλεπιδράσουν με την ύλη γύρω τους, δημιουργώντας έτσι το φαινόμενο του “χαμηλοδοσιακού μπάνιου”, που αναφέρθηκε στην υποενότητα 6.1.3. Προκειμένου λοιπόν, η απόδοση της δόσης να είναι ικανοποιητική για την επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος, τίθεται σε κίνδυνο η ακεραιότητα των γειτονικών υγείων ιστών, πολλές φορές σε επίπεδα που καθιστούν την θεραπεία, θεραπεία υψηλού ρίσκου. Οι θεραπείες VMAT, ωστόσο, έχουν αποδείξει ότι επιφέρουν καλύτερη και πιο ομοιόμορφη κάλυψη της εστίας της νόσου, χάρη στη χρήση των τόξων που χαρακτηρίζουν την τεχνική. Η ταυτόχρονη χορήγηση δέσμης, παράλληλα με την κίνηση περιστροφής του gantry, εξασφαλίζει την κάλυψη των επιφανειών του όγκου, από πολλαπλές γωνίες, με αποτέλεσμα την σχεδόν ολοκληρωτική κάλυψη του συνόλου του όγκου, πολλές φορές με έως και πλήρη ομογένεια. Αυτό δίνει μεγάλο πλεονέκτημα στις τεχνικές VMAT έναντι των IMRT, μιας και ένα πλάνο θεραπείας ενός τόξου (περί τις 200° με 240°) επιφέρει παρόμοια ή και καλύτερη κάλυψη του συνόλου του όγκου από μια IMRT θεραπεία των 6 πεδίων.

Άλλο ένα σημαντικό πλεονέκτημα που χαρακτηρίζει τις VMAT θεραπείες, είναι ο μικρός χρόνος που απαιτείται για την χορήγηση της εκάστοτε συνεδρίας. Μετά την ακινητοποίηση του ασθενή στην τράπεζα θεραπείας, μια μεμονωμένη συνεδρία απαιτεί ένα ή σε σπανιότερες περιπτώσεις, δύο τόξα. Μετά τη χορήγηση του/των τόξου/-ων, ο ασθενής είναι ελεύθερος να φύγει. Ο χρόνος που απαιτείται για την όλη διαδικασία, είναι εξαιρετικά σύντομος (μερικές φορές όχι περισσότερος από 10 λεπτά), αν και αυτό εξαρτάται και από την φύση του VMAT πλάνου για τον εκάστοτε συγκεκριμένο ασθενή. Σε κάθε περίπτωση όμως, οι VMAT συνεδρίες είναι πάντα πιο σύντομες από τις IMRT, μιας και ο υψηλός αριθμός πεδίων που απαιτείται για την αντιμετώπιση των πνευμονικών νεοπλασιών, καθιστά χρονοβόρα τη διαδικασία. Πολλοί παράγοντες, επιμηκύνουν περαιτέρω τον χρόνο αυτόν, όπως το γεγονός πως η τεχνική είναι step-and-shoot, δηλαδή κατά την περιστροφή της κεφαλής του gantry, δεν πραγματοποιείται χορήγηση δόσης. Αυτό καθιστά την πιθανότητα κίνησης του ασθενούς, πιο πιθανή, μιας

και είναι φυσικό πως η ακινητοποίηση σε μία συγκεκριμένη θέση για παρατεταμένα χρονικά διαστήματα, κάνει το σώμα να αισθάνεται άβολα, οδηγώντας τον ασθενή να μετακινηθεί, συχνά ακούσια. Το πρόβλημα της μεγάλης χρονικής διάρκειας που απαιτούν οι θεραπείες αυτές, είναι ιδιαίτερης σημασίας σε νόσο του πνεύμονα, μιας και τα καρκινώματα αυτά είναι συχνά επίπονα και δημιουργούν μεγάλη ταλαιπωρία στον ασθενή. Η ανάγκη για μεγάλης διάρκειας ακινητοποίηση, κάνει τις θεραπείες αυτές ακόμη πιο επίπονες προς τον ασθενή.

### **6.2.3 VMAT Ή IMRT;**

Τα πλεονεκτήματα των VMAT θεραπειών, είναι ξεκάθαρα και προσφέρουν σημαντικές βελτιώσεις, συγκριτικά με τις IMRT θεραπείες, ιδιαίτερα στο ζήτημα της ελαχιστοποίησης του χρόνου έκθεσης του ασθενή. Σημειώνεται, πως η ελάττωση αυτή του χρόνου, συνεισφέρει και με άλλους τρόπους, πέραν της μικρότερης ταλαιπωρίας για τον ασθενή. Μια έκθεση που απαιτεί λιγότερο χρόνο για να αποδώσει το επιθυμητό ποσό ακτινοβολίας στον όγκο-στόχο, απαιτεί και μικρότερο χρόνο ακινητοποίησης του ασθενούς, που οδηγεί σε μικρότερη πιθανότητα σφαλμάτων λόγω κίνησής του, διευκολύνει την συνεργασία μεταξύ ακτινοθεραπευτή και θεραπευόμενου, καθώς και συνεισφέρει ακτινοπροστατευτικά, μιας και τόσο σύντομες ακτινοβολίες, δεν επιβαρύνουν τον χώρο θεραπειών όσο πιο μακροσκελείς θεραπείες. Ενισχύοντας την θέση της χρήσης VMAT θεραπευτικών πλάνων, τόσο το θεραπευτικό αποτέλεσμα, όσο και τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών, είναι σε γενικές γραμμές, εξίσου καλά όσο και στις IMRT θεραπείες.

Παρά τα δεδομένα αυτά, που καθιστούν την VMAT ως μια εξίσου αποδοτική τεχνική, με μεγαλύτερη ταχύτητα, προσδίδοντας ίδιο σχεδόν θεραπευτικό αποτέλεσμα με τις IMRT, δεν παρατηρείται η λογικώς προβλεπόμενη εκτεταμένη χρήση τους, για θεραπεία μη μικροκυτταρικών καρκινωμάτων. Αντίθετα, οι θεραπείες εκλογής για τις νεοπλασίες του πνευμονικού παρεγχύματος, είναι οι IMRT και τα κριτήρια που οδηγούν σε αυτή την προτίμηση, έχουν κυρίως να κάνουν με την ποιότητα ζωής του ασθενούς, μετά το πέρας των θεραπειών του.

Σε πολυάριθμες μελέτες από δείγματα ασθενών από μεγάλα κέντρα (κυρίως των ΗΠΑ και του Ηνωμένου Βασιλείου), αν και τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών θεραπευόμενων με VMAT θεραπείες είναι αντίστοιχα αυτών που έχουν υποβληθεί σε IMRT θεραπείες, παρατηρείται αυξημένα ποσοστά ακτινικής τοξικότητας, μεταθεραπευτικά. Συγκεκριμένα, σε περιπτώσεις ασθενών με τοπικώς ανεπτυγμένα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε VMAT θεραπευτικά πλάνα, εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά ακτινικής πνευμονίτιδας καθώς και οξεία οισοφαγική τοξικότητα, μετά το πέρας των θεραπειών τους, σε σύγκριση με ασθενείς που υποβάλλονται σε IMRT θεραπείες. Η εμφάνιση του φαινομένου αυτού, συνδέεται κυρίως με το γεγονός πως, η περιστροφική

κίνηση που εκτελεί το gantry, κατά τη χορήγηση των τόξων, αποδίδει την θεραπευτική δέση, σε μεγάλη, ενιαία επιφάνεια των δομών του πνευμονικού παρεγχύματος, αποδίδοντας έτσι μεγαλύτερα ποσά δόσης, στον συνολικό όγκο του εκάστοτε οργάνου. Αυτό ενισχύεται ακόμη περισσότερο, από το γεγονός, πως οι δόσεις μυοκαρδίου που καταγράφονται σε VMAT θεραπείες, είναι αισθητά μεγαλύτερες, από ότι σε IMRT. Αυτό καθιστά σημαντικό παράγοντα ελάττωσης της χρήσης της VMAT μεθόδου, σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο, η οποίοι είναι καρδιοπαθείς. Τα υψηλά ποσοστά συσχέτισης εμφάνισης μη μικροκυτταρικού καρκίνου, με το κάπνισμα κάνουν τις περιπτώσεις καρδιοπαθών ασθενών, ακόμη μεγαλύτερες, μιας και η χρήση καπνού έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση μυοκαρδιοπαθειών.

Η συχνότητα εμφάνισης μεταθεραπευτικής τοξικότητας, στο πνευμονικό παρέγχυμα, καθώς και η περιορισμένη χρησιμότητα της μεθόδου σε σοβαρά καρδιοπαθείς, περιορίζουν τελικά τη χρήση των θεραπειών VMAT, ενώ παράλληλα, καθιστούν τις IMRT ως τις θεραπείες εκλογής. Η δυνατότητα ορισμού των πεδίων των IMRT θεραπειών, με τέτοιων τρόπο, ούτως ώστε το καρδιακό παρέγχυμα να αποφεύγεται στον μέγιστο δυνατό βαθμό, καθιστά την μέθοδο πολύ χρήσιμη σε περιπτώσεις ασθενών, τόσο με καρδιοπάθειες, καθώς και με παθήσεις των μεγάλων αγγείων. Επιπλέον, οι IMRT θεραπείες, αν και επιμηκύνουν την ταλαιπωρία του ασθενή, μιας και απαιτείται μεγάλο χρονικό διάστημα τόσο για τον σχεδιασμό, όσο και για την χορήγησή τους, εμφανίζουν πολύ χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης μετακινικής τοξικότητας του οισοφάγου και των πνευμόνων, συγκριτικά με τις VMAT και 3D-CRT θεραπείες. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς μεταθεραπευτικά, παράλληλα με τα υψηλά ποσοστά επιβίωσης των υποβληθέντων, έχουν εδραιώσει τις IMRT θεραπείες ως όχι μόνον την θεραπευτική προσέγγιση εκλογής, αλλά και ως την μέθοδο πάνω στην οποία συγκρίνονται οι περισσότερες μεθόδους για να κριθεί η αποτελεσματικότητά τους.

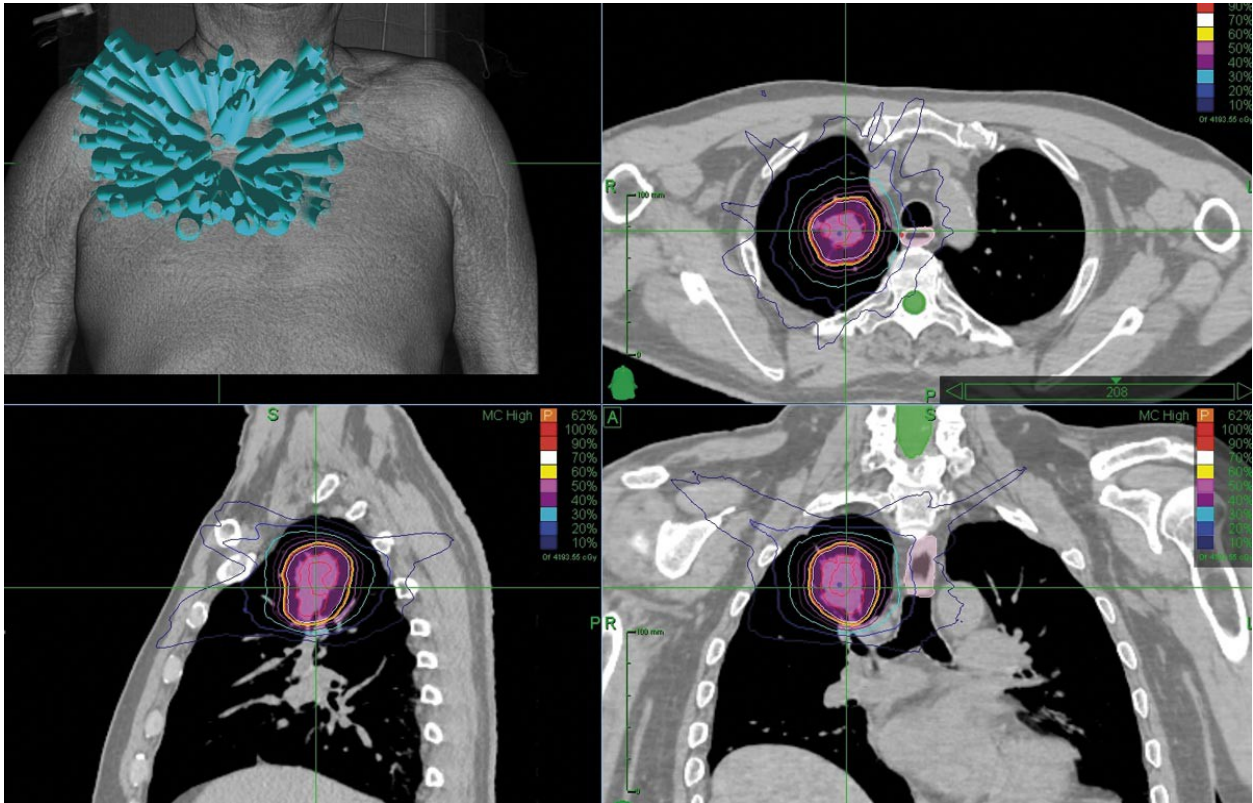
Ωστόσο, δεν θα έπρεπε να θεωρηθεί πως η χρήση VMAT θεραπειών, δεν βρίσκει εφαρμογή σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο. Η μέθοδος αυτή αποτελεί πολύ εύλογη επιλογή, σε περίπτωση θεραπειών μεγάλων, ανεγχείρητων όγκων, για την αντιμετώπιση του πόνου σε ασθενείς με τελικών σταδίων νόσο. Η γρήγορη χορήγηση της, καθιστά ελάχιστη τη ταλαιπωρία του ήδη πονεμένου ασθενή και καθιστά την εκάστοτε συνεδρία, βραχεία. Επίσης, το χρονικό πλεονέκτημα που απολαμβάνει η εν λόγω μέθοδος, επιτρέπει στα ακτινοθεραπευτικά κέντρα, την εκτέλεση περισσότερων επί μέρους θεραπειών, μέσα σε μια ημέρα. Μιας και τα πνευμονικά καρκινώματα, αποτελούν ένα μεγάλο ποσοστό των νεοπλασιών που υπόκεινται σε ακτινοθεραπεία, η χρήση της VMAT συμβάλλει σημαντικά στην επίτευξη του συγκεκριμένου σκοπού.

Επιπλέον, η μέθοδος VMAT, βρίσκει εφαρμογή στη θεραπεία νεοπλασματικών εστιών που εντοπίζονται στη περιφέρεια των πνευμόνων, ιδιαίτερα όταν η τοποθεσία τους βρίσκεται κοντά στις πλευρές του θωρακικού κλωβού. Σε εκείνα τα σημεία, η απόσταση

του όγκου στόχου από τη καρδιά και τη σπονδυλική στήλη, είναι αρκετά μεγάλη, σε βαθμό τέτοιο, ώστε η επίδραση της ακτινοβολίας στις συγκεκριμένες δομές, να μην απέχει σημαντικά από τα επίπεδα που παρατηρούνται στις IMRT θεραπείες. Σε αυτές τις περιπτώσεις, εάν τα πλεονεκτήματα των VMAT θεραπειών, είναι ιδιαίτερα σημασίας (ανά περίπτωση), η μέθοδος προτιμάται, έναντι της πιο “συμβατικής” IMRT προσέγγισης.

#### **6.2.4 CyberKnife**

Η τεχνική CyberKnife, λαμβάνει την ονομασία της από τη μορφή που διακρίνει την πολύ λεπτή και σχεδόν ευθύγραμμη δέσμη της (τύπου pencil beam). Η δυνατότητα της τεχνικής να αντιμετωπίζει πολύ μικρούς σε μέγεθος καρκίνους, χάρη στη πολύ λεπτή δέσμη της, φαινομενικά “κόβοντας” τον καρκίνο βάσει του σχήματος της εστίας του, καθιστά την χρήση της ενάντια σε πρώιμου σταδίου καρκίνους του πνευμονικού παρεγχύματος, πολλά υποσχόμενη, τουλάχιστον σε θεωρητικό επίπεδο. Για παράδειγμα, στην περίπτωση εμφάνισης αδενοκαρκινώματος του πνεύμονα πρώιμου σταδίου I ή II που βρίσκεται πολύ κοντά στην σπονδυλική στήλη η τεχνική CyberKnife αντιμετωπίζει τη βλάβη αυτή με την ειδικά διαμορφωμένη δέσμη της, παρέχοντας ταυτόχρονα προστασία στη σπονδυλική στήλη. Ένα βασικό χαρακτηριστικό της τεχνικής CyberKnife, που τη καθιστά ξεχωριστή σε σχέση με τις IMRT και VMAT, οι οποίες εκτελούνται από κλασσικούς γραμμικούς επιταχυντές, είναι η δυνατότητα της 3D κινήσεως, σε πολλαπλά επίπεδα στο χώρο. Αυτή η επιπλέον δυναμική της, γίνεται δυνατή χάρη στη χρήση του ρομποτικού βραχίονα που αποτελεί και το κύριο μέρος του εξειδικευμένου ακτινοθεραπευτικού μηχανήματος, που εκτελεί αυτές τις θεραπείες. Η δυνατότητα αυτή, αποκτά σημαντικότερη αξία, μιας και οι πολλαπλές γωνίες ακτινοβολίας που μπορούν να επιτευχθούν με τον βραχίονα, επιτρέπουν τον ακριβέστερο περιορισμό του ακτινοβολούμενου όγκου, με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη και ίσως βέλτιστη (έως τώρα) προστασία των OAR.



Εικόνα 26: Πλάνο θεραπείας με CyberKnife, σε νεοπλασματική εστία του άνω λοβού του δεξιού πνεύμονος. Από τις ισοδοσιακές γραμμές, γίνεται αντιληπτή η μικρή διάχυση της ακτινοβολίας, σε περιοχές εκτός του όγκου-στόχου.

Αν και η πολλαπλή κινητική του ρομποτικού βραχίονα σε συνδυασμό με τα ικανοποιητικά έως τώρα δεδομένα σε θεραπείες του πνεύμονα, η CyberKnife δεν παύει να αποτελεί μία από τις πιο πρόσφατες προσθήκες στο οπλοστάσιο της ακτινοθεραπείας (η τεχνική εγκρίθηκε για χρήση σε όγκους σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ – FDA, μόλις το 2001). Αυτό σημαίνει ότι η τεχνική δεν έχει διανύσει ικανό διάστημα “ζωής” και χρήσης, ούτως ώστε να έχει τον χρόνο να δοκιμασθούν στο έπακρο οι δυνατότητες της και να εξελιχθεί αναλόγως. Λόγου χάρη, μια τεχνική όπως η IMRT, η οποία έχει καλύψει τις ανάγκες ακτινοθεραπείας από τα μέσα της δεκαετίας του 1990', έχει προσφέρει ήδη πληθώρα δεδομένων και δειγμάτων ασθενών για την αποτελεσματικότητά της, ενώ παράλληλα έχει “κερδίσει” την εμπιστοσύνη των ακτινοθεραπευτών, λόγω της εμπειρίας που έχει δώσει πλέον στον τομέα της ακτινοθεραπείας. Επιπροσθέτως, η IMRT είναι τεχνική η οποία βασίστηκε πάνω σε ήδη γνωστές μεθόδους, ούτως ώστε να αναπτυχθεί (3D-CRT), ενώ η CyberKnife, αποτελεί μια ριζικά νέα μέθοδο, που δοκιμάζει νέα “νερά” στον τομέα των θεραπειών με εξωτερική ακτινοβολία.

Παρόλα αυτά, η χρήση της τεχνικής στον πνεύμονα, δε φαίνεται να είναι και ασήμαντη.

Αν και αρκετά καινούργια στο μέτωπο των πνευμονικών καρκινωμάτων, η μέθοδος ήδη κερδίζει την εμπιστοσύνη πολυάριθμων επαγγελματιών υγείας, χάρη στον μικρό αριθμό συνεδριών που απαιτεί (συνήθως 3-4, στο διάστημα 1-2 εβδομάδων), τον σύντομο χρόνο που απαιτεί η χορήγησή της και τα χαμηλά επίπεδα ακτινικής τοξικότητας, όπως βράχυνση του αναπνευστικού κύκλου, πρήξιμο των αεραγωγών και δερματική ερυθρότητα και οίδημα. Αν και στα πρώτα χρόνια της τεχνικής, ο μικρός αριθμός μηχανημάτων ανά τον κόσμο, αποτελούσε μεγάλο αποτρεπτικό παράγοντα για την εξέλιξη της μεθόδου, πλέον τα μηχανήματα αριθμούν σε εκατοντάδες ανά τον κόσμο, με πολυάριθμα κέντρα να παρέχουν την επιλογή της τεχνικής σε όλες τις ηπείρους, με εξαίρεση την Ωκεανία, που αριθμεί μόλις δύο κέντρα στο Περθ της Αυστραλίας, και την Αφρική, όπου δεν εντοπίζονται κατάλληλα κέντρα (σύμφωνα με την επίσημη ιστοσελίδα της Accuray, Μάιος 2021). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τις αυξανόμενες περιπτώσεις πνευμονικού καρκίνου ανά τον κόσμο, καθιστούν σχεδόν βέβαιο ότι η χρήση της τεχνικής για τη θεραπεία καρκινωμάτων του πνευμονικού παρεγχύματος, θα γίνει ευρύτερη και αν τα αποτελέσματα συνεχίσουν να είναι τόσο θετικά, πολύ πιθανόν να εδραιωθεί και ως μια από τις προτινόμενες μεθόδους.

Μέχρι τότε, η χρήση της τεχνικής περιορίζεται για εξειδικευμένες περιπτώσεις πνευμονικού καρκίνου, που απαιτούν περισσότερο από άλλες, υψηλή ακρίβεια και σύντομη παρέμβαση. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί πως η προετοιμασία για τη χρήση της εν λόγω τεχνικής καθώς και η ίδια η εφαρμογή της, είναι κοστοβόρα και για αυτό, μια θεραπεία CyberKnife θα πρέπει να προτείνεται έπειτα από εκτεταμένο σχεδιασμό, με γνώμονα τα κοινωνικο-οικονομικά πρότυπα, που χαρακτηρίζουν την εκάστοτε περίπτωση.

### **6.3. ΠΡΩΤΟΝΙΑΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ**

Τα πλεονεκτήματα των πρωτονιακών θεραπειών, είναι μεγάλης σημασίας στον πνεύμονα. Η δυνατότητα χορήγησης υψηλού θεραπευτικού φορτίου, με παράλληλα σημαντικά μετριασμένη επιβάρυνση των πέριξ μα και γειτονικών ιστών, θα μπορούσε να επιτρέψει την χρήση δέσμεων, υψηλότερης έντασης, που θα μπορούσαν πιο άμεσα και αποτελεσματικά, να θέσουν την νεοπλασματική εστία υπό έλεγχο. Μιας και ο καρκίνος του πνεύμονα (ιδιαίτερα ο μη μικροκυτταρικός), χαρακτηρίζεται από μεγάλο χρονικό διάστημα ασυμπτωματικής παρουσίας, μα και από επιθετική συμπτωματολογία και αναπνευστική συμπεριφορά, μια μέθοδος που θα επέτρεπε τον άμεσο περιορισμό της νόσου, με υψηλά ποσά ενέργειας που δεν αποτελούν κίνδυνο για τα πέριξ υγιή όργανα, θα αποτελούσε σημαντικότερο όπλο στη μάχη ενάντια σε έναν εκ των συνηθέστερων τύπων καρκίνου.

Παρά τα ενθαρρυντικά και πολλά υποσχόμενα δεδομένα, οι πρωτονιακές θεραπείες δεν βρίσκουν συχνή εφαρμογή σε ασθενείς με πνευμονικό καρκίνο. Οι λόγοι για το φαινόμενο αυτό, είναι σύνθετης φύσης. Το κύριο πρόβλημα, έχει να κάνει με τη διαθεσιμότητα των κέντρων που έχουν τη δυνατότητα να παρέχουν πρωτονιακές θεραπείες. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ, υπάρχουν 89 ενεργά κέντρα σωματιδιακών θεραπειών παγκοσμίως, με τα 34 να εντοπίζονται στις ΗΠΑ και τα 25 στην Ευρώπη (σύμφωνα με καταμέτρηση έως τον Αύγουστο 2020). Δεν είναι λοιπόν τυχαίο, που τα περισσότερα δεδομένα και πληροφορίες, σχετικά με την αποτελεσματικότητα μα και τη χρησιμότητα πρωτονιακών θεραπειών, σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο, προέρχονται από κέντρα θεραπειών στις δύο γεωγραφικές τοποθεσίες αυτές. Η έλλειψη ικανοποιητικού ποσού δεδομένων πληροφοριών, λόγω του μικρού αριθμού κέντρων πρωτονιακής θεραπείας στον κόσμο, δημιουργεί δυσκολία για την εκτενέστερη χρήση της τεχνικής, έναντι των συμβατικών φωτονιακών θεραπειών.

Ένα επιπλέον πρόβλημα, το οποίο συμπορεύεται με τον προαναφερθέντα μικρό αριθμό κέντρων, είναι το κόστος των εν λόγω θεραπειών. Συχνά, το χρηματικό ποσό που απαιτείται για τη κάλυψη των εξόδων της εν λόγω θεραπείας, είναι τόσο υψηλό που δύσκολα καλύπτεται τόσο από τον ίδιο τον ασθενή, όσο και από ασφαλιστικά ταμεία. Αυτό έχει σαν συνέπεια, να μην προτιμάται η μέθοδος από τους ασθενείς, δημιουργώντας ακόμη μικρότερο δείγμα ατόμων που υποβάλλονται σε πρωτονιακή θεραπεία.

Ακόμη και στην περίπτωση που ένας ασθενής, βρίσκεται κοντά σε κέντρο πρωτονιακών θεραπειών και διαθέτει την οικονομική ικανότητα να ανταπεξέλθει στα θεραπευτικά και νοσηλευτικά έξοδα, οι πρωτονιακές θεραπείες πάσχουν από το πρόβλημα της εκλεκτικής χρησιμότητας τους. Με πιο απλά λόγια, οι πρωτονιακές θεραπείες μπορούν να βρουν αποτελεσματική εφαρμογή, μόνο υπό συγκεκριμένες προϋποθέσεις, με σημαντικότερη την μη επέκταση του όγκου, έξω από τον θώρακα. Σε νόσο που έχει εξαπλωθεί εκτός του θωρακικού κλωβού, οι πρωτονιακές θεραπείες κρίνονται αναποτελεσματικές και για αυτό και δεν χρησιμοποιούνται.

Σύμφωνα λοιπόν με τα παρόντα δεδομένα και τις γνώσεις που έχουν συλλεχθεί έως σήμερα, οι πρωτονιακές θεραπείες, εφαρμόζονται ιδιαίτερα επιλεκτικά σε περίπτωση μη μικροκυτταρικού καρκίνου, μόνο εάν ο ασθενής, υπάγεται σε μία εκ τριών περιπτώσεων:

- Πάσχει από ανεγχείρητο μη μικροκυτταρικό καρκίνο, πρώιμου σταδίου χωρίς εξάπλωση εκτός του θώρακα
- Πάσχει από εγχειρίσιμο καρκίνο, με περιορισμένη νεοπλασματική εστία, αλλά δεν μπορεί να επιβιώσει τις επιπτώσεις μιας χειρουργικής εξαίρεσης
- Εμφανίζει υποτροπιάζουσα νόσο, μετά από χειρουργείο, χωρίς εξάπλωση εκτός



του θώρακα

Ο αριθμός των κέντρων που εφαρμόζουν την τεχνική, είναι πολύ μικρός με τα περισσότερα να εντοπίζονται στις ΗΠΑ. Ωστόσο, τα αποτελέσματα των θεραπειών πρωτονίων είναι πολλά υποσχόμενα και σε συνδυασμό με τον διαρκώς αυξανόμενο αριθμό κέντρων σωματιδιακών θεραπειών (τουλάχιστον 41 νέα κέντρα βρίσκονται υπό κατασκευή, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, από καταμέτρηση έως τον Αύγουστο 2020), προβλέπεται πως η χρήση της μεθόδου, θα αυξηθεί και εδραιωθεί ως μια χρήσιμη και σημαντική εναλλακτική προσέγγιση.

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Έχοντας λάβει υπόψιν όλα τα παραπάνω επιστημονικά και ιατρικά αποδεδειγμένα δεδομένα, μπορούμε να έχουμε μια πιο ολοκληρωμένη άποψη για το ποιά τεχνική, τελικά, είναι εκείνη η οποία αποτελεί τεχνική εκλογής στην καταστροφή του πνευμονικού καρκίνου, αλλά και για το ποιές μέθοδοι, παρουσιάζουν το μεγαλύτερο ενδιαφέρον εξέλιξης. Σαφώς, η εκάστοτε τεχνική επιλέγεται βάσει πολλών παραγόντων, όπως την ιστολογική μορφή του καρκίνου καθώς και από κοινωνικό – οικονομικά κριτήρια, αλλά τελικά ποιά είναι εκείνη η οποία φέρει τις καλύτερες προοπτικές;

Μη ξεχνώντας ποτέ τις βασικές τεχνικές CRT, τεχνικές με εδραιωμένη πλέον τη θέση τους στον ακτινοθεραπευτικό τομέα, λόγω του μεγάλου χρονικού διαστήματος που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ποικίλων περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα, θα προχωρήσουμε ένα βήμα παρακάτω σε τεχνικές που θεωρούνται πιο "εξειδικευμένες". Λόγος γίνεται για τις τεχνικές VMAT και IMRT, οι οποίες βασιζόμενες στις αρχές της Στερεοταξίας, προσφέρουν μια πιο ακριβή και ασφαλή μέθοδο θανάτωσης των καρκινικών κυττάρων. Σύμφωνα με την ανάλυση των τεχνικών αυτών που πραγματοποιήθηκε στην παρούσα διπλωματική εργασία, καθώς και δεδομένα που παρέχονται σε επιστημονικά άρθρα όπως αυτό της G. Beer περι των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζει η χρήση στερεοτακτικών ακτινοθεραπειών, αντιλαμβανόμαστε ότι οι μέθοδοι αυτοί, καθιστούν την Ακτινοθεραπεία του πνεύμονα μία πιο ασφαλή μέθοδο για την καταστροφή τυχόν νεοπλασματικών εστιών.

Βέβαια, σε αυτό το σημείο, ερχόμαστε στο ερώτημα περί της προστασίας των OAR, ιδιαίτερα της καρδιάς και της σπονδυλικής στήλης, από τις θεραπευτικές δέσμες. Για παράδειγμα, οι θεραπείες VMAT, προσφέρουν μία γρήγορη διαδικασία καταστροφής του πνευμονικού καρκίνου σε αντίθεση με τις IMRT οι οποίες απαιτούν περισσότερο χρόνο για την κατάλληλη εφαρμογή τους. Ωστόσο, λόγω της τοξοειδούς ακτινοβολίας με ταυτόχρονη σταθερή ενέργεια της ακτινοβολίας σε όλο το πεδίο ακτινοβολίας, ο κίνδυνος για τα OAR δρα συχνά ως αποτρεπτικός παράγοντας για την επιλογή της μεθόδου. Έτσι, οι IMRT θεραπείες, φαίνεται να προτιμώνται έναντι των VMAT, μιας και τα "μειονεκτήματα" τους, όπως λ.χ. το "χαμηλοδοσιακό μπάνιο", παρουσιάζουν μια ενδιαφέρουσα προοπτική για τη δημιουργία αντίξων συνθηκών για πιθανές μικρότερες καρκινικές εστίες γύρω από την περιοχή του κυρίως καρκίνου. Μια ενδιαφέρουσα λύση στην εξισορρόπηση των θετικών και αρνητικών πτυχών των δυο τεχνικών αυτών, αποτελεί η πλέον σύγχρονη τεχνική RapidArc IMRT, η οποία εκμεταλλεύεται την τοξοειδή κάλυψη των εστιών, που συναντάμε στις θεραπείες VMAT, με παράλληλη διαμόρφωση της έντασης της δέσμης μέσω των MLC (αναλυτικότερα στο κεφάλαιο 5.1.6.). Τα πρώτα δείγματα της χρήσης της τεχνικής αυτής, παρουσιάζουν κάλυψη του όγκου της καρκινικής εστίας, καθώς και προστασία των γύρω υγιών ιστών, αντίστοιχη και κατα περίπτωση καλύτερη των VMAT θεραπειών (έρευνα των R. Ferris, I. Fraser, K. James, S. Lefresne, M. Liu, D.Y. Mak, M. McKenzie, S. D. Thomas).

Επιπροσθέτως, νέες τεχνικές, που εκμεταλλεύονται την χρήση βαρέων σωματιδίων, ανοίγουν τον δρόμο για νέους τρόπους αντιμετώπισης των νεοπλασματικών εστιών.

Θεραπείες βασισμένες στη χρήση πρωτονίων, γίνονται με το καιρό διαθέσιμες, σε μεγαλύτερο κομμάτι του παγκόσμιου πληθυσμού, γεγονός το οποίο παρέχει στην επιστημονική κοινότητα, μεγαλύτερο όγκο δεδομένων πάνω στον οποίο, μπορεί η μέθοδος να βελτιωθεί. Οι πρωτονιακές θεραπείες, πιστεύεται πως μπορούν, υπο συνθήκες, να αποτελέσουν ένα από τα σημαντικότερα μελλοντικά όπλα ενάντια στις νεοπλασίες του πνεύμονα, ειδικά σε περιπτώσεις, πρώιμου κεντρικού καρκίνου, υποτροπιάζουσας νόσου και τοπικώς ανεπτυγμένης νόσου (άρθρο των D. Gomez, S. Mesko).

Ωστόσο, παρά τις ενδιαφέρουσες και δυναμικά πολύτιμες προοπτικές που παρουσιάζουν οι εξελιγμένες αυτές μέθοδοι, ακτινοθεραπείας, είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι ένα από τα σημαντικότερα κριτήρια επιλογής μιας μεθόδου, είναι αυτό του οικονομικού κόστους και της διαθεσιμότητας της μεθόδου. Η ασφαλιστική κάλυψη των συγχρονων μεθόδων όπως αυτή των IMPT και RapidArc, είναι ελάχιστη έως μηδαμινή, με το συνολικό κόστος να καταλήγει να επιβαρύνει οικονομικά τον ασθενή. Μιας και το κόστος των μεθόδων αυτών είναι σημαντικά υψηλό, καθώς και η διαθεσιμότητά τους δεν είναι μεγάλη ειδικά εκτός των ΗΠΑ, το να παρουσιασθεί οποιαδήποτε από τις δύο μεθόδους ως η προτινόμενη μέθοδος εκλογής, θα ήταν δεοντολογικά ανήθικο. Αντίθετα, η μέθοδος η οποία θα πρέπει να θεωρείται ως η βέλτιστη διαθέσιμη, για το μεγαλύτερο εύρος νεοπλασιών του πνεύμονα, θεωρούμε πως είναι η IMRT, μια μέθοδος εκλογής για πολλές χώρες (όπως το Ηνωμένο Βασίλειο) για τον συγκεκριμένο τύπο νεοπλασιών, με δυνατότητες υψηλής προσαρμογής ανά περίπτωση ασθενούς, παρέχοντας την επιλογή υπερκερματισμού και υποκερματισμού της δόσης, βασισμένη στις αρχές της στερεοταξίας.

Τέλος, οφείλουμε να ανφερθούμε και στη ακτινοχειρουργική, μια μέθοδο υψηλής ακρίβειας, χαρη στη χρήση των δέσμεων-μολύβι (pencil-beam), για τη χορήγησή τους. Πλέον, εξελιγμένα μηχανήματα όπως το CyberKnife, προσφέρουν δυνατότητα υψηλής συγκέντρωσης της δόσης εντός των ορίων του όγκου, ενώ η μεγάλη κινητική δυναμική των ρομποτικών βραχιόνων που χαρακτηρίζουν τα ακτινοχειρουργικά μηχανήματα, παρέχουν εκτενή προστασία των γύρω OAR, ακόμη και όταν βρίσκονται υπό κίνηση με το σύστημα Synchrony (4D θεραπεία). Όλα αυτά τα πλεονεκτήματα, γίνονται ακόμη πιο σημαντικά μόλις λάβουμε υπ' όψιν τον μικρό αριθμό απαιτούμενων συνεδριών (συνήθως περίπου 6) καθώς και τα χαμηλά ποσοστά σοβαρής ακτινικής τοξικότητας (23% μακροπρόσθεσης τοξικότητας, μόνο 1,1% G3 τοξικότητας, σε έρευνα των S. Arculeo, F. Cattani, D. Ciardo, F. De Marinis, A. Ferrari, C. Fodor, C.M. Francia, S. Gandini, B.A. Jereczek-Fossa, G. Marvaso, R. Orecchia, M. Pepa, G. Piperno, E. Rondi, D. Sibio, L. Spaggiari, S. Trivellato, S. Vigorito, M.A. Zerella σε 115 ασθενείς). Παρά τη σπουδαία αξία και αποτελεσματικότητα της μεθόδου ωστόσο, ο υψηλός λόγος του κόστους προς το αποτέλεσμα, μας αναγκάζει για άλλη μια φορά, να επιμείνουμε στην επιλογή της IMRT ως την πιο ισορροπημένη διαθέσιμη μέθοδο. Παρόλα αυτά, είναι προσωπικό μας συμπέρασμα, ότι η εξέλιξη των σύγχρονων τεχνικών, οφείλει να συνεχιστεί με ζωηρούς ρυθμούς και να υποστηριχτεί περαιτέρω, με την κάλυψη μεγαλύτερου μέρους του κόστους από ασφαλιστικά ταμεία, με σκοπό την θεραπεία μεγαλύτερου αριθμού ασθενών, που θα οδηγήσει στην παροχή επιπλέον πληροφοριών, που θα επιτρέψουν την πιο σωστή ανάπτυξη και βελτίωση των εν λόγω τεχνικών.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ο καρκίνος του πνεύμονα, αποτελεί από τις πλέον διαδεδομένες μορφές κακοηθειών, που συναντώνται στον σύγχρονο κόσμο.
- Μία πληθώρα παραγόντων, όπως η κατανάλωση καπνού, η μη ισορροπημένη διατροφή και η βεβαρυμένη ατμόσφαιρα, συνεισφέρουν στην διαιώνιση και επιβάρυνση της νόσου.
- Στο οπλοστάσιο της ιατρικής ενάντια στην ογκολογική νόσο του καρκίνου, συμμετέχει ένας μεγάλος αριθμός μεθόδων και προσωπικού, με τις κύριες μεθόδους της επεμβατικής εξαίρεσης, της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας.
- Η ακτινοθεραπεία, όποτε αυτή συνιστάται, αποτελεί μέθοδο “φιλική” προς τον ασθενή, μιας και πρόκειται για μη επεμβατική μέθοδο, με μειωμένο πόνο και διάστημα αποθεραπείας.
- Αν και η μέθοδος αποτελεί σημαντικό κομμάτι στην αντιμετώπιση νεοπλασματικής νόσου, υπόκειται σε ορισμένους περιορισμούς, όπως το μέγεθος της καρκινικής εστίας, το στάδιο της νόσου καθώς και η μεταστατική της συμπεριφορά.
- Η πιθανότητα εμφάνισης παρενεργειών από την χρήση ακτινοθεραπευτικών δέσμεων, αν και μικρή για σοβαρού τύπου παρενέργειες, είναι πάντοτε σημαντικό να λαμβάνεται σοβαρά υπ’ όψιν και να δρα ως αποτρεπτικός παράγοντας, σε περιπτώσεις όπου τα ανεκτά όρια ξεπερνούνται.
- Για την αποφυγή εμφάνισης σοβαρών παρενεργειών ή την ελάττωση της έντασης τους, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι κλασματοποίησης της δόσης, με σκοπό την απόδοση ακτινοβολίας σε ανεκτά επίπεδα, με ταυτόχρονη θανάτωση, ικανοποιητικού αριθμού καρκινικών κυττάρων ανά συνεδρία.
- Το πρώτο σημαντικό βήμα στην εδραίωση της ακτινοθεραπείας ως σημαντικό μέρος του οπλοστασίου κατά των νεοπλασιών του πνεύμονα, αποτέλεσε η εμφάνιση των 3D-CRT και των IGRT θεραπειών.
- Με βάση τα δύο μοντέλα αυτά, αναπτύχθηκαν οι βελτιωμένες τεχνικές της *Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας (SABR)* και της *Ακτινοχειρουργικής (SRS)*.
- Η πλέον ευραίως χρησιμοποιούμενη μέθοδος αντιμετώπισης πνευμονικών νεοπλασιών, αποτελεί η IMRT, χάρη στη δυνατότητα προστασίας των κυριώτερων OAR, της καρδιάς και της σπονδυλικής στήλης.
- Στον κλάδο της ακτινοθεραπείας, εμφανίζονται διαρκώς νέες τεχνικές προσέγγισης και αντιμετώπισης των προκλήσεων που παρουσιάζουν ογκολογικά φαινόμενα, σε όργανα με ιδιομορφίες, όπως ο πνεύμονας, με δοκιμές νέων μεθόδων που περιλαμβάνουν νέες ακτινοβολίες (λ.χ. πρωτονιακές θεραπείες) ή αυξημένη κινητική της πηγής ακτινοβολίας, για τη βέλτιστη απόδοση δόσης (λ.χ. CyberKnife).
- Η ακτινοθεραπεία, αποτελεί σημαντικό όπλο στην αντιμετώπιση των μεταστάσεων που προκαλούνται από τις πνευμονικές νεοπλασίες, ιδιαίτερα για άμβλυση του πόνου, όπως με τη περίπτωση του WBRT σε εγκεφαλικές μεταστάσεις.

- Η επιλογή της μεθόδου που θα ακολουθηθεί, γίνεται με κύριο γνώμονα την βέλτιστη αντιμετώπιση της εκάστοτε περίπτωσης, και την επίτευξη του μέγιστου θεραπευτικού αποτελέσματος, με την παράλληλη προστασία των παρακείμενων OAR, κυρίως της καρδιάς και της σπονδυλικής στήλης. Ωστόσο, άλλα κριτήρια που αφορούν κυρίως την φυσική κατάσταση του ασθενούς, καθώς και τα κοινωνικο-οικονομικά πρότυπα που τον συνοδεύουν, επηρεάζουν την επιλογή τόσο της τεχνικής, όσο και του κερματισμού των δόσεων του πλάνου θεραπείας.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lung optimized treatment with CyberKnife® in inoperable lung cancer patients: feasibility analysis of a mono-institutional 115 patient series, 15 May 2020, S. Arculeo, F. Cattani, D. Ciardo, F. De Marinis, A. Ferrari, C. Fodor, C.M. Francia, S. Gandini, B.A. Jereczek-Fossa, G. Marvaso, R. Orecchia, M. Pepa, G. Piperno, E. Rondi, D. Sibio, L. Spaggiari, S. Trivellato, S. Vigorito, M.A. Zerella.
- SABR: radiotherapy that's smart, fast and to the point, 21 Aug. 2017, G. Beer
- Intensity-modulated radiotherapy for lung cancer: current status and future developments , 9 Nov. 2014 , C. Chan, C. Faivre-Finn, M. Guckenberger, S. Lang, C. Rowbottom, IASLC Advanced Radiation Technology Committee
- Association of lung and heart dose with survival in patients with non-small cell lung cancer underwent volumetric modulated arc therapy, 3 Jul. 2019, M. Chen, C. Gong, C. Han, J. Jin, X. Jin, C. Liu, L. Shen, C. Xie, X. Zheng, Y. Zhou
- Treatment and Dosimetric Advantages Between VMAT, IMRT, and Helical TomoTherapy in Prostate Cancer, Autumn 2011, M. Chen, C. Gong, C. Han, J. Jin, X. Jin, C. Liu, L. Shen, C. Xie, X. Zheng, Y. Zhou
- Impact of geometrical uncertainties on 3D-CRT and IMRT dose distributions for lung cancer treatment , 15 Jul. 2006 , E.M.F. Damen, J.V. Lebesque, M.D., Ph.D., B.J. Mijnheer, Ph.D., M. Schwarz, M.Sc., M. Van Herk Ph.D., J. Van der Geer, M.Sc.
- Comparison of Rapid to Standard Volumetric Modulated Arc Therapy for Palliative Radiotherapy in Lung Cancer Patients, 26 Aug 2020, R. Ferris, I. Fraser, K. James, S. Lefresne, M. Liu, D.Y. Mak, M. McKenzie, S. D. Thomas.
- Radiosurgery for patients with recurrent small cell lung carcinoma metastatic to the brain: outcomes and prognostic factors, Jan 2005, J. Flickinger, M.D., D. Kondziolka, M.D., M.Sc., D. Lunsford, M.D., J. Sheehan, M.D., Ph.D.
- Radiotherapy for Postoperative Thoracic Lymph Node Recurrence of Non–Small-Cell Lung Cancer Provides Better Outcomes If the Disease Is Asymptomatic and a Single-Station Involvement, 1 Nov 2013, A. Fujiwara, M.D., M. Higashiyama, M.D., Ph.D., T. Kanou, M.D., Ph.D., K. Konishi, M.D., Ph.D., K. Nishiyama, M.D., Ph.D., J. Okami, M.D., Ph.D., T. Teshima, M.D., Ph.D., T. Tokunaga, M.D., Ph.D.
- Proton Therapy in Non-small Cell Lung Cancer, 27 Nov 2018, D. Gomez, S. Mesko

- Gender based differences in radiation-induced lung injury in rats, 2017, E. İnan, F. Kanat, P. Karabagli, M. Suerdem, B. Tulek, G. Yavaş, F. H. Yerlikaya
- A comprehensive comparison of IMRT and VMAT plan quality for prostate cancer treatment , 23 Oct. 2013, J.L. Johnson, M.Sc., D.A. Kuban, M.D., R.J. Kudchaker, Ph.D., A.K. Lee, M.D., X. Li, M.Sc., Y. Li, M.Sc., E.M. Quan, Ph.D., X. Wang, Ph.D., X. Zhang, Ph.D.
- Radiotherapy in Lung Cancer, 17 May 2017, F.L.M. Ying
- Κλινική Ανατομία, Κ. L. Moore, A. F. Dalley, A. M. R. Agur, 2<sup>η</sup> Ελληνική Έκδοση, Λευκωσία 2012, Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Δ. Αρβανίτης, Π. Καναβάρος, Κ. Νάτσης, Γ. Τζανακάκης, Ε. Μανώλης, Συμμετέχουν, Φ. Ανθούλη-Αναγκωστοπούλου, Λ. Αρβανίτης, Θ. Δεμέστιχα, Μ. Ζωγραφάκης-Σφακιανάκης, Ν. Θαλασσινός, Α. Κοτρώτσιος, Η. Καραπάντζος, Θ. Μαριόλης-Σαψάκος, Γ. Νούσιος, Ε. Παπαδημητρίου, Π. Σαράφης, Α. Φίσκα
- <sup>18</sup>F-FDG PET, Αθήνα 2004, Dr. Λ. Γώγου
- Θεραπεία με Ραδιοφάρμακα, Μάρτιος 2019, Β' Έκδοση, Dr. Λ. Γώγου
- Κλινική Ακτινολογία, Σεπτέμβριος 2012, Συντονισμός-Επιμέλεια Α. Δρεβελέγκας, Συμμετέχουν, Μ. Αργυροπούλου, Α. Γουλιάμος, Α. Καραντάνας, Ν. Κελέκης, Π. Πρασόπουλος, Δ. Σιαμπλής, Κ. Τσαμπούλας, Ι. Φεζουλίδης
- Ιατρική Φυσική – Βιοϊατρική Τεχνολογία – Ακτινοδιαγνωστική, Μάρτιος 2007, Ι. Κανδαράκης
- Ογκολογία – Ραδιοβιολογία Βασικές Γνώσεις, Αθήνα 2009, Π. Α. Κοσμίδης, Γ. Τσακίρης
- Σύγχρονη Χειρουργική, Διαγνωστική & Θεραπευτική, Αθήνα 2005, Α. Ι. Κωστάκης
- Ειδικές Εφαρμογές Ακτινοθεραπείας, Αθήνα 2019, Συντονισμός-Επιμέλεια Μ. Μπαλαφούτα, Συμμετέχουν, Ε. Αλιγιζάκης, Ν. Θαλασσινός, Γ. Κουκουράκης, Ε. Κυπραίου, Α. Μηλιάδου, Ε. Πατρίκη, Ε. Τσιπνίδου, Μ. Κ. Χατζηευσταθίου
- Grant's Ανατομία Έγχρωμος Άτλαντας, Α. Μ. R. Agur, A.F. Dalley, Ελληνική Έκδοση, Αθήνα 2012, Γενική Επιμέλεια Α. Φίσκα, Συμμετέχουν, Φ. Ανθούλη-Αναγκωστοπούλου, Λ. Αρβανίτης, Κ. Βλάσης, Θ. Δεμέστιχα, Θ. Ζήσης, Μ. Ζωγραφάκης-Σφακιανάκης, Ν. Θαλασσινός, Η. Καραπάντζος, Θ. Μαριόλης-Σαψάκος, Ε. Παπαδημητρίου, Π. Σαράφης

- Φαρμακολογία, Αθήνα 2015, Επιμέλεια Φ. Χανιώτης, Δ. Χανιώτης
- Ιατρική Φυσική, Στοιχεία Ακτινοφυσικής και Εφαρμογές στην Ιατρική. Ακτινοβιολογία, Ακτινοπροστασία, ΤΟΜΟΣ Α', Έκδοση Ε', Θεσσαλονίκη 2009, Συντονισμός-Επιμέλεια, Κ. Ψαρράκος, Συμμετέχουν, Ε. Μολυβδά-Αθανασοπούλου, Α. Σιούντας, Α. Γκοτζαμάνη-Ψαρράκου





